

### **REMARKS**

Claims 25-55 are pending. Claims 1-24 were cancelled in Applicants' First Preliminary Amendment filed on April 14, 2006. Claims 50, 51, 52 and 55 are currently amended. Applicants submit that no new matter has been added as a result of this amendment.

#### *Claim Amendments*

Claims 50, 51, 52 and 55 have been amended to replace the phrase "a subject" with the phrase "a subject suffering from a respiratory infection." Support for this amendment is found throughout the specification, for example at page 1, lines 8-11, and page 4, lines 27-30 of the specification, the latter of which states that "[t]he preparations can improve the pulmonary antibiotic therapy of mucoviscidosis patients; however they can also be employed as solutions for injection or for the local treatment of infections affecting the upper respiratory tract."

#### Rejection of Claims 50-55 under 35 U.S.C. §112, second paragraph

Claims 50-55 are rejected under 35 U.S.C. §112, second paragraph, for alleged indefiniteness.

More particularly, the Examiner has rejected claims 50 to 55 for "failing to set forth the subject-matter which applicant(s) regard as their invention". In this connection, the Examiner asserts that the invention "is only disclosing treating respiratory infections and not other disorders", whereas "[c]laims 50-55, as written, claim a method of treating ANY disorder".

Without acquiescing to the grounds for rejection, Applicants have amended the noted claims to clarify the features of the invention. In particular, to obviate this rejection, claims 50, 51, 52 and 55 have been amended to replace the term "a subject" with "a subject suffering from a respiratory infection".

In view of the above amendments, Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the rejection.

The Examiner goes on to assert at page 2 of the Office Action that claim 46 is indefinite for reciting "eFlow<sup>TM</sup> type of PARI." The Examiner states at page 2 of the Office Action that "[i]t is not clear what nebulizers are claimed here. Specification does not disclose a definition or examples of the TYPES of nebulizers stated as eFLOW<sup>TM</sup> type."

Applicants respectfully traverse the rejection.

The nebulizer marketed by PARI under the trademark "eFlow" is extremely well known in the field of aerosol therapy, not only to skilled persons, but also to patients. In support thereof, Applicants draw attention to the enclosed printout of Google search results for "pari eflow" (Exhibit A) which produced on the order of 28,900 results. These results demonstrate clearly that the term "eFlow" is a well established designation for a well defined type of nebulizer. As such, the term is abundantly clear and definite in the recited context.

Further, detailed documentation of this award-winning nebulizer (Medical Design Excellence Awards 2006) is readily available through the internet. In that regard, Applicants refer to the enclosed printout with detailed information on the PARI eFlow nebulizer (Exhibit B). These exhibits demonstrate that the PARI eFlow nebulizer is well known to the skilled person as a vibrating membrane type nebulizer.

Applicants also submit the enclosed review article by Knoch and Keller (Expert Opin. Drug Del. 2005, 2 (2): 377-390; Exhibit C) for the Examiner's reference. That article describes the PARI eFlow nebulizer in detail (see, in particular, pages 380-381).

The Examiner is respectfully requested to reconsider the rejection of claim 46 in view of the above statements and supporting documentation.

In view of all of the above, Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the rejection.

Rejections under 35 U.S.C. §103(a)

For the sake of brevity, these rejections are summarized below and addressed in combination.

Claims 25-26, 29-30 and 35-55 are rejected under 35 U.S.C. §103(a) over Malvolti (WO 03/004005).

Claims 25-26, 29-30 and 36-55 are rejected under 35 U.S.C. §103(a) over Montgomery (U.S. 6,083,922).

Claims 27-28 and 31-33 are rejected under 35 U.S.C. §103(a) over Malvolti et al. as applied to claims 25-26, 29-30 and 35-55, and further in view of Wiedmann et al. (U.S. 5,747,001).

Claim 34 is rejected under 35 U.S.C. §103(a) for allegedly being unpatentable over Malvolti et al. and further in view of Azria et al. (U.S. 5,759,565).

A discussion of the references and their respective deficiencies follows.

**Malvolti**

The Examiner states at pages 3 through 4 of the Office Action that "Malvolti et al. teach optimized formulations of tobramycin for aerosolization in the form of additive-free, isotonic solution whose pH has been optimized to ensure adequate shelf-life at room temperature...[i]n a preferred embodiment a formulation is prepared containing 300 mg of tobramycin sulfate in 4 ml of half-saline aqueous solution (%0.45 of sodium chloride) in order to have an osmolarity ranging from 280 to 350 mOsm/l and it has a pH of 5.2...[o]ther formulations have been prepared using ¼ normal saline."

The Examiner concludes at page 4 of the Office Action that "Malvoti et al. does not anticipate the claims because it does not disclose a formulation that contains 2 mg/ml sodium chloride or less, however it does disclose using  $\frac{1}{4}$  normal saline and it would have been clear to one of ordinary skill in the art that lower concentrations of sodium chloride in the said solution formulation would be beneficial, thus one of ordinary skill would have been able to optimize the concentration ranges of tobramycin and sodium chloride to prepare a more effective formulation."

### **Montgomery**

The Examiner states at page 5 of the Office Action that "Montgomery teach a method of treating chronic tuberculosis using a preservative-free concentrated tobramycin aerosol formulation delivering tobramycin to the lung endobronchial space...[t]he formulations for use in the said methods comprise from 40 to 800 mg of tobramycin in 5 ml of quarter normal solution."

The Examiner states further at page 6 of the Office Action that "Montgomery does not anticipate the claims because it does not disclose a formulation that contains 2 mg/ml sodium chloride or less, however it does disclose using  $\frac{1}{4}$  normal saline and that  $\frac{1}{4}$  normal saline is advantageous...because it allows for higher amounts of tobramycin being delivered, thus it would have been clear to one of ordinary skill in the art that lower concentrations of sodium chloride in the said solution formulation would be beneficial. One of ordinary skill would have been able to optimize the concentration ranges of tobramycin and sodium chloride to prepare a more effective formulation for aerosol administration."

The rejections are traversed. None of the cited documents, even in the stated combination, teach or suggest the features of the present invention in any manner sufficient to sustain any one of the rejections.

Although the Examiner concludes that “it would have been clear to one of ordinary skill in the art that lower concentrations of sodium chloride in the said solution formulation would be beneficial, thus one of ordinary skill would have been able to optimize the concentration ranges of tobramycin and sodium chloride to prepare a more effective formulation” (regarding the Malvolti reference) and “[o]ne of ordinary skill would have been able to optimize the concentration ranges of tobramycin and sodium chloride to prepare a more effective formulation for aerosol administration” (regarding the Montgomery reference), the Office Action fails to articulate a reason or rationale to support this conclusion. That is, the Examiner has failed to identify the reason why a person of ordinary skill in the art would have combined the prior art elements in the manner claimed.

Applicants submit that neither of the Malvolti et al. reference or the Montgomery et al. reference teach or suggest “a sterile, liquid preparation in the form of an aqueous solution for the application as a solution for injection or as an aerosol containing about 80 mg/ml to 120 mg/ml of tobramycin and an acidic adjuvant, wherein the preparation comprises not more than 2 mg/ml of sodium chloride” as required by claim 25 and dependent claims 26, 29-30 and 35-55. Applicants submit further that there is no teaching or suggestion in the prior art of “a sterile, liquid preparation in the form of an aqueous solution for the application as a solution for injection or as an aerosol containing about 80 mg/ml to 120 mg/ml of tobramycin and an acidic adjuvant, wherein the preparation comprises not more than 2 mg/ml of sodium chloride”, as required by independent claim 25 and dependent claims 26, 29-30 and 35-55.

**No reasonable expectation of success in arriving at the claimed invention.  
Unexpected Results.**

Applicants submit that even if either of the Malvolti et al. reference or the Montgomery et al. reference is combined with knowledge available to one of skill in the art at the time of the invention to present a *prima facie* case of obviousness with respect to the instant claims (which it does not), one of skill in the art would not have a

reasonable expectation of success in arriving at the invention as claimed. That is, the claims require "a sterile, liquid preparation in the form of an aqueous solution for the application as a solution for injection or as an aerosol containing about 80 mg/ml to 120 mg/ml of tobramycin and an acidic adjuvant, wherein the preparation comprises not more than 2 mg/ml of sodium chloride." It is submitted that such a formulation would not be reasonably predictable from either of the references in combination with knowledge available to one of skill in the art, in view of what was known in the art as of the filing date of the application (discussed herein).

The final paragraph at page 6 of the instant specification presents inhalation experiments performed by the inventors that demonstrate that a low sodium chloride concentration (between 0.0 and 0.2% (wv)) is less irritating and optimally compatible with the other mandatory and optional ingredients. In view of the knowledge available in the art, this is a surprising and unexpected finding. That is, nothing in the prior art teaches or suggests that the lowering of the sodium chloride concentration would result in a less irritating and more compatible formulation. In the absence of such a suggestion, it is improper to conclude that the invention according to the main claim would have been obvious in view of either of Malvolti et al. or Montgomery alone or even a combination thereof.

Applicants also submit that there are numerous interdependent parameters and factors that can be varied in order to improve the properties of a preparation for aerosolization. These include, for example, composition, pH, viscosity, osmolarity, surface tension and excipients. In that regard, discovery of an inventive, non-obvious and optimal formulation should not be minimized.

Moreover, Applicants submit that even if the Malvolti et al. reference or the Montgomery et al. reference were combined with knowledge available to one skilled in the art as of the time of the invention, the combination would lack essential elements of the claimed invention. Likewise, despite any such combination, one of skill in the art

would not have a reasonable expectation of success in arriving at the invention as claimed.

Applicants submit that the motivation to prepare "a sterile, liquid preparation in the form of an aqueous solution for the application as a solution for injection or as an aerosol containing about 80 mg/ml to 120 mg/ml of tobramycin and an acidic adjuvant, **wherein the preparation comprises not more than 2 mg/ml of sodium chloride**" is found in Applicants' disclosure, rather than in the combination of either of Malvolti et al. or Montgomery et al. with the knowledge of one of skill in the art.

Applicants respectfully assert that it would not have been obvious to one of ordinary skill in the art that lower concentrations of sodium chloride would be beneficial, in contrast to the Examiner's conclusions. **Indeed, there is nothing in the prior art which supports this contention.**

All preparations of tobramycin for aerosol administration described in the prior art consistently contain **sodium chloride in concentrations of more than 2 mg/ml** (see Malvolti et al. and Montgomery (the two references cited in this regard by the Examiner), and U.S. patent 5,508,269, U.S. patent 6,387,886 and WO 02/094217, all cited and discussed in the instant specification (see pages 2 and 3). Moreover, the clinically established formulation of tobramycin for inhalation use, which is marketed under the trademark TOBI<sup>®</sup>, also contains **sodium chloride in a concentration of more than 2 mg/ml** (see the enclosed prescribing information for TOBI<sup>®</sup> (Exhibit D), according to which this preparation contains 11.25 mg of sodium chloride per 5 ml ampule).

Thus, the sodium chloride concentration in the tobramycin preparations for aerosol administration described in the aforementioned patent literature as well as the sodium chloride concentration in the clinically established TOBI<sup>®</sup> preparation are consistently **greater than 2 mg/ml**. There is no reason to assume that "it would have been clear to one of ordinary skill in the art that lower concentrations of sodium chloride

... would be beneficial". Rather, the aforementioned prior art clearly teaches that one of skill in the art would predict and accept that a sodium chloride concentration of at least 0.225% is necessary in order to allow efficient nebulization.

### **No motivation to combine references**

Further, it is submitted that one of skill in the art would not be motivated to combine the teachings of either Malvolti et al. or Montgomery et al. with any prior art so as to successfully arrive at the invention as described in the instant claims because none of Malvolti et al., Montgomery et al., the prior art or combinations thereof, teach or suggest these essential elements of the claims. Indeed, the cited art actually teaches away from the present invention. For instance, based on the art cited the skilled artisan would reasonably assume that a sodium chloride concentration of at least 0.225% was necessary in order to allow efficient nebulization.

Even assuming *arguendo* that the references were combined, they still fail to provide the invention as claimed.

For instance, to establish a *prima facie* case of obviousness the Examiner must identify the reason why a person of ordinary skill in the art would have combined the prior art elements in the manner claimed. (Memo from Margaret A. Focarino Deputy Commissioner for Patent Operations to Technology Center Directors, May 3, 2007). "Often it will be necessary...to look to the interrelated teachings of multiple patents; the effects of demands known to the design community or present in the marketplace; and the background knowledge possessed by a person having ordinary skill in the art, to determine whether there was an **apparent reason** to combine the known elements in the fashion claimed by the patent at issue. To facilitate review, this analysis **should be made explicit.**" (*KSR, Int'l Co. v. Teleflex, Inc.*, 127 S. Ct., 1727, slip opinion at 14) Emphasis added "In view of the guidance provided by the Supreme Court in KSR, an examiner must continue to articulate a reason or rationale to support an obviousness rejection under 35 U.S.C. 103." (Examination Guidelines for Determining Obviousness



Under 35 U.S.C. 103 in View of the Supreme Court Decision in *KSR International Co. v. Teleflex Inc.*)

For at least the reasons set forth herein, Applicants respectfully submit that the Examiner has failed to establish a *prima facie* case of obviousness under the requirements of 35 U.S.C. § 103(a). To establish a *prima facie* case of obviousness, three basic criteria must be met. First, there must be some suggestion or **motivation, either in the references themselves or in the knowledge generally available to one of ordinary skill in the art, to modify the reference or to combine reference teachings** (*In re Vaeck*, 947 F.2d 488, 20 USPQ2d 1438 (Fed. Cir. 1991)). Second, there must be a **reasonable expectation of success**. The teaching or suggestion to make the claimed combination and the reasonable expectation of success must both be found in the prior art, and not based on Applicants' disclosure. Finally, the prior art reference (or references when combined) must teach or suggest **all the claim limitations**. *In re Royka*, 490 F.2d 981, 180 U.S.P.Q. 580 (C.C.P.A. 1974).

In view of all of the above, Applicants respectfully submit that the invention according to claim 25 and dependent claims thereof is not obvious because there is nothing in the prior art teaches or suggests that lowering the sodium chloride concentration below the level consistently used according to the prior art would result in a less irritating, more compatible and better tolerated tobramycin formulation. That is, neither of Malvolti et al. or Montgomery et al. teaches or suggests "a sterile, liquid preparation in the form of an aqueous solution for the application as a solution for injection or as an aerosol containing about 80 mg/ml to 120 mg/ml of tobramycin and an acidic adjuvant, wherein the preparation comprises not more than 2 mg/ml of sodium chloride" as required by the instant claims.

With reference now to the rejection over Malvolti et al. and further in view of Wiedmann et al. (U.S. 5,747,001), the following remarks are offered.

The Examiner states at page 7 of the Office Action that “[i]t would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to have modified the formulations of Malvolti et al. by adding the surface modifiers as taught by Wiedmann et al. with a reasonable expectation of successfully preparing formulations for inhalation that are stable and easy to flow.”

Applicants respectfully traverse the rejection.

Wiedemann et al. (US Patent No 5,747,001) describe a method for forming an aerosol of a nanoparticle dispersion comprising water insoluble beclomethasone particles having a surface modifier on the surface thereof to improve dispersibility. The claimed formulation is a true solution of the water soluble drug tobramycin and the addition of any surface active substance such as phospholipids would not modify the drug surface, since there is no surface due to the dissolved state of the drug. Calcium stearate and magnesium stearate are not salts which can dissociate in an aqueous medium, since they are water insoluble. They are used as lubricants to improve the ability of powders and particles to flow and to reduce the adhesion of tablets to the mold of the machines producing the tablets.

As discussed above, the Malvolti et al. reference fails to teach or suggest “a sterile, liquid preparation in the form of an aqueous solution for the application as a solution for injection or as an aerosol containing about 80 mg/ml to 120 mg/ml of tobramycin and an acidic adjuvant, wherein the preparation comprises not more than 2 mg/ml of sodium chloride” as required by present claim 25 and dependent claims thereof. The Wiedmann et al. reference fails to cure this deficiency.

Applicants submit further that none of the Malvolti et al. reference or the Wiedmann et al. reference or the combination thereof teach or suggest the preparation as claimed in claim 25, wherein “the preparation is substantially free of sodium chloride”, as required by claims 27 and 28.

In view of the above, Applicants respectfully request withdrawal and reconsideration of the rejection.

Referring now to the final 103 rejection, the Examiner states at pages 7 through 8 of the Office Action that "[i]t would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made given the formulations of Malvolti et al. on nebulizer solution formulations comprising an active agent and surfactants to have looked in the art for suitable and appropriate isotonicity and viscosity for the formulations as taught by Azria to prepare and effectively deliver a solution formulation to the mucosa for maximum absorption and systemic distribution."

Applicants traverse the rejection.

Azria et al. (US Patent No. 5,759,565) describe a pharmaceutical composition for nasal administration via a nasal spray pump system, which cannot generate droplets < 10  $\mu\text{m}$  and is designed to prevent drug penetration into the lungs. The viscosity of the formulation of the present invention is < 2 mPa·s and thus is significantly lower than that taught in Azria et al. The osmolality of the formulation of the present invention is below 260 mOsmol/kg whereas Azria et al. disclose isotonic solutions for preferred nasal and pulmonary administration.

As discussed above, the Malvolti et al. reference, either alone or in combination, fails to teach or suggest the invention as recited in present claim 25 and dependent claims thereof. The Azria et al. reference fails to cure this deficiency. That is, the combination of Malvolti and Azria do not teach or suggest the invention as claimed in claim 34.

For all of the foregoing reasons, Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the rejections.

Lastly, Applicants also wish to note the International Preliminary Report on Patentability established for the priority PCT application. An English translation of that

report as published by WIPO is submitted herewith (Exhibit E). In the IPRP, inventive step was acknowledged in view of the following considerations:

"The problem to be solved by claim 1 was regarded as that of providing a tobramycin composition to which there is improved local tolerance.

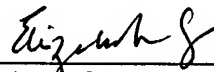
An inventive step can be acknowledged for claim 1, because D1 [WO 02/094217], D2 [Montgomery] and D3 [U.S. patent 6,387,886] contain nothing that suggests reducing the salt concentration in order to solve the problem. Only higher salt concentrations are proposed."

Accordingly, the European Patent Office has granted EP patent 1 673 074 on the corresponding European patent application. A copy of the European patent specification is enclosed (Exhibit F). As presented in the English translation of the granted claims starting at page 11 of the patent specification, granted claim 1 of the European patent is identical to pending claim 25 of the instant application. While prosecution of counterpart applications is not binding on the USPTO, such information is nonetheless brought to the Examiner's consideration as noteworthy.

In view of the above amendments and remarks, Applicants believe the pending application is in condition for allowance.

Respectfully submitted,

Dated: October 3, 2007

By   
Elizabeth Spar

Registration No.: 45,123

Christine O'Day

Registration No.: 38,256

Customer No. 21874

EDWARDS ANGELL PALMER & DODGE LLP  
P.O. Box 55874  
Boston, Massachusetts 02205  
(617) 439-4444  
Attorneys/Agents For Applicants

[Web](#) [Images](#) [Video](#) [News](#) [Maps](#) [Mail](#) [more ▾](#)

[Sign in](#)

Google

pari eflow

Search

[Advanced Search](#)

[Preferences](#)

[New!](#) [View and manage your web history](#)

Web

Results 1 - 10 of about 28,900 for **pari eflow**. (0.07 seconds)

### **PARI Pharma - eFlow and Aerosol Therapies Worldwide**

**PARI** Pharma researches Advanced Aerosol Delivery platforms, such as **eFlow**, for nebulizer treatments.

[www.paripharma.com/](http://www.paripharma.com/) - 21k - [Cached](#) - [Similar pages](#)

### **PARI Pharma - Leading Aerosol Therapies Worldwide**

**PARI's eFlow** is a portable, electronic aerosol platform that utilizes advanced ... **PARI's eFlow** Receives Award - The **eFlow** electronic nebulizer has been ...

[www.paripharma.com/technologies1.htm](http://www.paripharma.com/technologies1.htm) - 27k - [Cached](#) - [Similar pages](#)

[ [More results from www.paripharma.com](#) ]

### **PARI's EFlow In Cystic Fibrosis Clinical Trial Of L-arginine**

**PARI** Aerosol Research Institute and The Hospital for Sick Children (SickKids) in Toronto are studying an inhaled L-arginine formulation delivered by **PARI's** ...

[www.medicalnewstoday.com/articles/57777.php](http://www.medicalnewstoday.com/articles/57777.php) - 44k - [Cached](#) - [Similar pages](#)

### **PARI's EFlow Nebulizer Used In Alnylam Clinical Trial For ...**

**PARI's eFlow**, an advanced electronic nebulizer, is being used to deliver Alnylam's ALN-RSV01 in a Phase I human clinical trial initiated this week for the ...

[www.medicalnewstoday.com/articles/54255.php](http://www.medicalnewstoday.com/articles/54255.php) - 46k - [Cached](#) - [Similar pages](#)

[ [More results from www.medicalnewstoday.com](#) ]

### **PARI's eFlow, an Electronic Aerosol Device for Medication Delivery ...**

**PARI's** new electronic nebulizer, the **eFlow**, was cleared for market by the US Food and Drug Administration on May 5, 2004. **eFlow** is a small, silent, ...

[www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=123103](http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=123103) - 11k - [Cached](#) - [Similar pages](#)

### **Source CF**

**PARI eFlow®** SCF; **PARI** Inhalation Products · SmartVest System ... **Eflow** scf electronic nebulizer. Significantly Reducing Your Nebulizing Time! ...

[www.sourcecf-crd.com/](http://www.sourcecf-crd.com/) - 14k - [Cached](#) - [Similar pages](#)

### **PARI's eFlow(R), an Electronic Aerosol Device for Medication ...**

MONTEREY, Calif., May 18 /PRNewswire/ – **PARI's** new electronic nebulizer, the **eFlow**, was cleared for market by the US Food and Drug Administration on May 5, ...

[www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/05-18-](http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/05-18-2004/0002176356&EDATE)

[2004/0002176356&EDATE](http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/05-18-2004/0002176356&EDATE) - 18k - [Cached](#) - [Similar pages](#)

### **NIH Using PARI's eFlow in HIV/AIDS Vaccine Research**

"We are very excited about the potential of vaccines delivered by **PARI's eFlow**. Since **eFlow** is such an effective and efficient delivery platform, ...

[www.lexdon.com/article/ni\\_h\\_using\\_pari\\_eflow\\_in/71967.html](http://www.lexdon.com/article/ni_h_using_pari_eflow_in/71967.html) - 15k -

[Cached](#) - [Similar pages](#)

### **[PDF] NEWS RELEASE NIH using PARI's eFlow in HIV/AIDS Vaccine Research**

File Format: PDF/Adobe Acrobat - [View as HTML](#)

lungs to protect from HIV/AIDS and other viral diseases. "We are very excited about the potential of vaccines delivered by **PARI's eFlow**. Since **eFlow** is ...

[www.pari.com/.../NIH%20using%20PARIs%20eFlow%20in%20HIV-AIDS%20Vaccine%](http://www.pari.com/.../NIH%20using%20PARIs%20eFlow%20in%20HIV-AIDS%20Vaccine%20Research%201242006.pdf)

[20Research%201242006.pdf](http://www.pari.com/.../NIH%20using%20PARIs%20eFlow%20in%20HIV-AIDS%20Vaccine%20Research%201242006.pdf) - [Similar pages](#)

[PDF] **PARI's eFlow Wins Good Design Award** MONTEREY, CALIFORNIA, JANUARY ...  
 File Format: PDF/Adobe Acrobat - [View as HTML](#)  
 MONTEREY, CALIFORNIA, JANUARY 3, 2007 – **PARI's eFlow** was awarded a 2006  
 GOOD. DESIGN Award for medical equipment by The Chicago Athenaeum: Museum of ...  
[www.pari.com/home/pdfs/press\\_releases/PARI%20eFlow%20Wins%20Good%20Design%20Award.pdf](http://www.pari.com/home/pdfs/press_releases/PARI%20eFlow%20Wins%20Good%20Design%20Award.pdf) - [Similar pages](#)

[1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) **Next**

pari eflow

Search

[Search within results](#) | [Language Tools](#) | [Search Tips](#) | [Dissatisfied? Help us improve](#)

©2007 Google - [Google Home](#) - [Advertising Programs](#) - [Business Solutions](#) - [About Google](#)

search PARI Pharma  
Advancing Aerosol Therapies[home](#) [about us](#) [creating value](#) [our technologies](#) [pipeline](#) [news & events](#) [studies](#) [site map](#)

## Aerosol

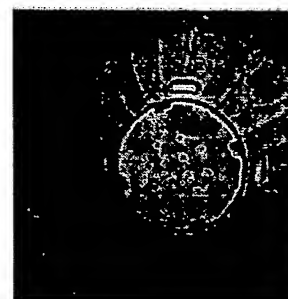


Overview

Aerosol:  
Delivery with eFlow®Pharma:  
Optimized FormulationsAssessment:  
Aerosol Characterization

**"The eFlow has improved my life for the better. It has given me more time to live a normal life and now I consistently do my treatments everyday and never skip a treatment."**

Patient with cystic fibrosis  
St. Louis, MO



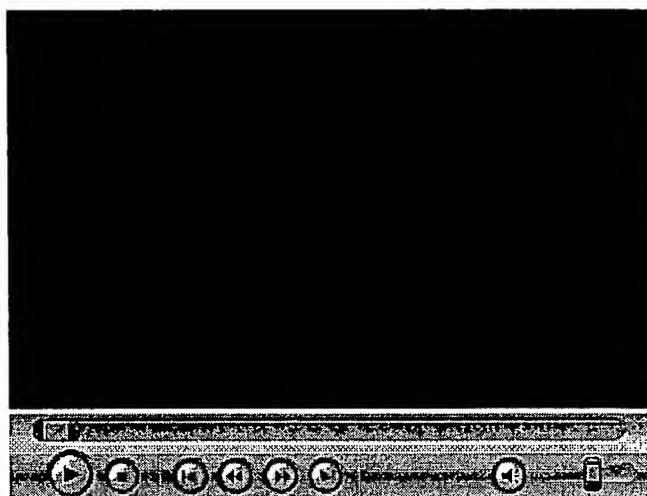
PARI's eFlow is a portable, electronic aerosol platform that utilizes advanced technology to increase the efficiency and effectiveness of medication delivery while significantly decreasing standard treatment times. eFlow can be customized and optimized for each medication formulation and formulations can be modified or adjusted to eFlow. Overall, our goal is to improve compliance through technological innovations that lead to better control of symptoms and improved quality of life for patients.

eFlow is a 2006 Medical Design Excellence Award winner for innovations in medical technology.



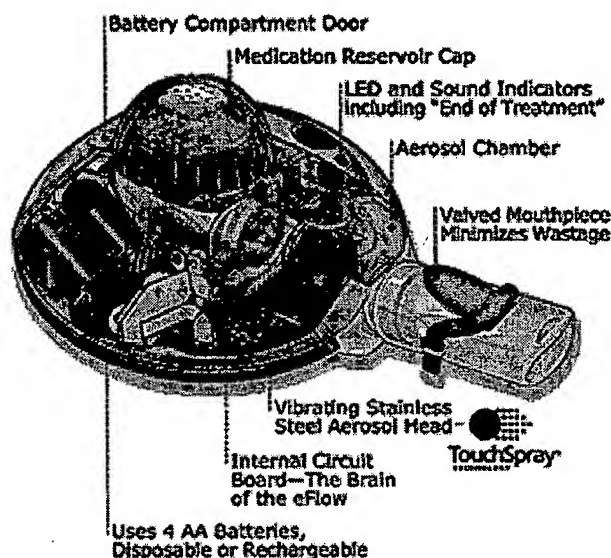
## Patents

US 5,152,456  
US 5,261,601  
US 5,518,179  
US 6,962,151



### Windows Media Broadband

Please allow thirty seconds for the program to start. If the video still doesn't play after waiting thirty seconds, please try another version or update your [Windows Media Player](#).



[\[enlarge view\]](#)

### eFlow Features:

- Extremely Short Treatment Times Due To High Aerosol Output Rate, Up To 1 ml/min. @ 4.0 (µm) MMD
- High Delivery Efficiency (up to 90%+ Delivered Dose)<sup>1</sup>
- Low Velocity Aerosol
- Inhalation By Spontaneous Breathing
- Silent
- Lightweight, Easy To Transport
- Low Shear Stress On Fluid



- AA Batteries, Multiple Power Source Options

1. M. Borgschulte, et.al. Poster 2573, ERS, Vienna, September 27th, 2003

**Advanced Features & Customization:**

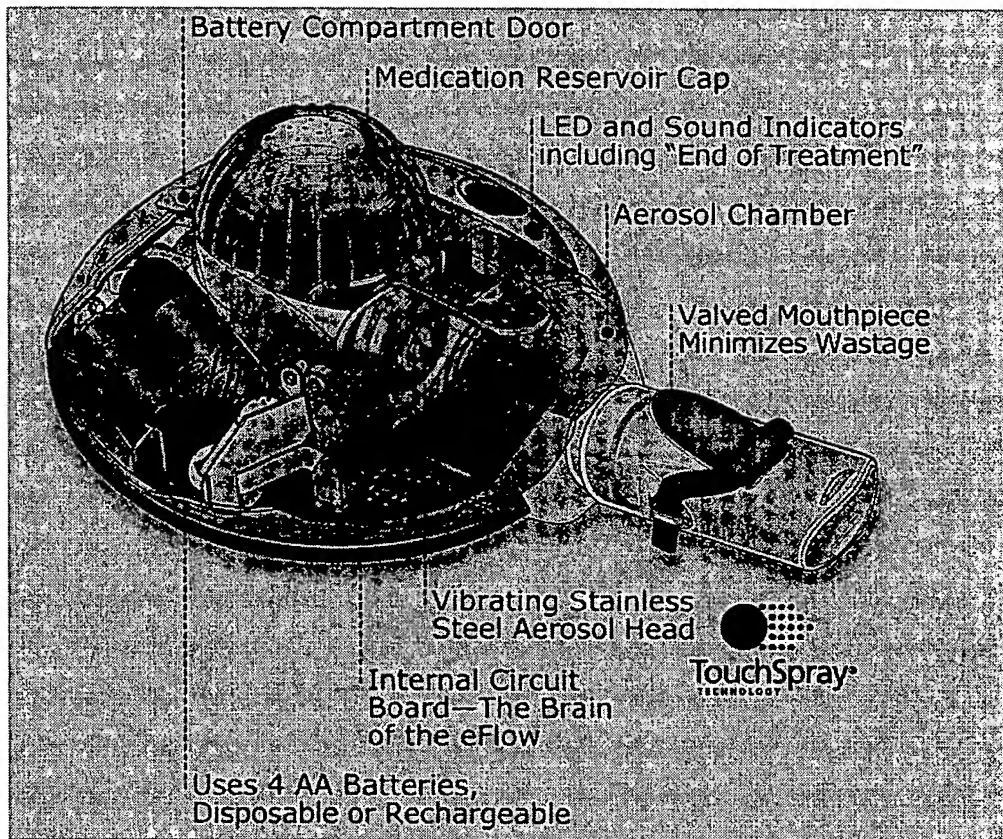
- Optimization For Distinct Formulations
- Particle Size Can Be Adjusted
- Broad Tolerance To Disease Severity And Patient Age
- Variable Volume Fill (0.5 To 4ml) And Dosages (0.01mg-1000mg)
- Sensorics Allow For Precise Delivery Of Both High And Low Drug Quantities
- Optional Feedback Features For Monitoring Clinical Trials And Home Therapy
- Broad Application Including Highly Viscous Fluids, Proteins, Peptides, Suspensions, Surfactants, Liposomes

---

[home](#) | [about us](#) | [creating value](#) | [our technologies](#) | [pipeline](#) | [news & events](#) | [studies](#)

© 2006-2007 PARI GmbH. All Rights Reserved.

*100 years*  
Specialists in effective inhalation



# Expert Opinion

1. The market for aerosolised medications
2. Current nebuliser technology
3. Novel nebulisation technology
4. Electronic nebuliser device platform
5. Current drug formulations for nebulisation
6. Novel optimised formulations for nebulisation
7. Current clinical studies
8. Potential applications
9. Alternative technologies
10. Conclusion
11. Expert opinion

Ashley Publications  
www.ashley-pub.com



## The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems

Martin Knoch<sup>†</sup> & Manfred Keller

<sup>†</sup>PARI GmbH, Moosstrasse 3, 82319 Starnberg, Germany

Inhalation of aerosols is the preferred route of administration of pharmaceutical compounds to the lungs when treating various respiratory diseases. Inhaled antibiotics, hormones, peptides and proteins are potential candidates for direct targeting to the site of action, thus minimising systemic absorption, dilution and undesired side effects, as much lower doses (as low as a fiftieth) are sufficient to achieve a similar therapeutic effect, compared with oral administration. A quick relief from the symptoms and a good tolerance are the main advantages of aerosol therapy. A new class of electronic delivery device is now starting to enter the market. The eFlow<sup>®</sup> electronic nebuliser (PARI GmbH, Germany) provides improved portability and, in some instances, cuts treatment time to only a fraction of what has been experienced with current nebulised therapy. Drug formulations and the device can be mutually adapted and matched for optimal characteristics to meet the desired therapeutic target. Reformulation of known and proven compounds in a liquid format are commercially attractive as they present a relatively low development risk for potential drug candidates and, thus, have become a preferred pathway for the development of new inhalation products.

**Keywords:** aerosol, electronic nebuliser, inhalation, liquid formulation, patient compliance

*Expert Opin. Drug Deliv.* (2005) 2(2):377-390

### 1. The market for aerosolised medications

The deposition of aerosolised drug in the lungs is determined by different factors, that is, patient- and drug/device-related factors. The individual lung anatomy and the breathing manoeuvre of the patient have a major impact on drug deposition. On the other hand, the design, function and quality of the device, as well as the interaction of drug formulation and device, play an important role. Crucial parameters are the delivery efficiency and consistency, particle size and aerosol plume velocity [1].

An inhalation system has to produce a particle size distribution suitable for delivery to the lungs. For inhaled delivery of medications, the fraction of respirable particles or droplets (percentage of particle mass in the range of 1 – 5 µm in diameter) should be maximised [1]. Particles in this size range will be deposited primarily by sedimentation in the peripheral lung regions, the bronchioles and alveoli. Sedimentation is the major mechanism of deposition in the therapeutic use of aerosols. Although 3 – 5 µm particles are ideal for topical applications, particles of 1 – 3 µm are needed for systemic administration of drugs via the lungs, such as insulin, hormones and opioids [1]. Inertial impaction associated with larger particles (diameter > 5 µm) should be minimised to avoid undesired oropharyngeal deposition.

Three systems for administration of aerosolised medications are widely used and are described in this section.

### 1.1 Pressurised metered-dose inhalers

In pressurised metered-dose inhalers (pMDI) the drug is either suspended or dissolved in a propellant and filled under pressure into a canister. Releasing a metered volume of the fluid causes the propellant to expand and evaporate rapidly, leaving the drug in the form of dry aerosol particles suitable for inhalation [2]. For more than five decades pMDIs have represented the largest part of the respiratory market, namely for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In the last decade of the twentieth century extensive investments have been made by the pharmaceutical industry to convert propellant systems from chlorofluorocarbon (CFC) to more environmentally friendly hydrofluoroalkane (HFA) formulations. In this context a trend has been followed towards solution-type pMDIs (Qvar<sup>TM</sup> [3M Pharmaceuticals], Modulite<sup>®</sup> [Chiesi Farmaceutici] platform technology) [3,4] as a replacement for drugs in suspension in order to overcome formulation challenges, such as particle growth and sedimentation requiring shaking before use to maintain dose-to-dose consistency [5]. Such efforts typically led to investments in the several hundred million US dollars range and regulatory constraints severely limit the scope for further product improvements and modifications following approval.

Although the therapeutic result was highly dependent on the hand-lung coordination ability of the patient in the past, today there are a number of systems available, which use add-on spacers or holding chambers (e.g., Nebuchamber<sup>®</sup> [AstraZeneca], Aerochamber<sup>®</sup> [Trudell Medical International], Babyhaler<sup>®</sup> [GlaxoSmithKline]) [6-8] or incorporate a breath actuator (Autohaler<sup>TM</sup> [3M Pharmaceuticals], Easy-breathe<sup>®</sup> [IVAX, London, UK]) [3] to overcome this potential reason for huge dosage inaccuracy. Breath actuators also improve metering accuracy, being dependent on the force and speed of the actuation [5,9]. With the new systems, reduced plume velocity helps release the aerosol over a larger portion of the inhalation cycle, thus reducing intra- and interpatient dosing variability. To adequately treat poorly coordinating patients and small children, the pMDI has to be used in combination with a spacer or a holding chamber device, which holds the aerosol for a limited period of time until it is inhaled by the patient. However, add-on features, such as spacers, breath actuators and dose counters increase the costs for pMDIs significantly and, thus, reduce its price advantage compared with DPIs and novel aqueous droplet inhalers.

One imminent restriction of the pMDI technology is its limitation on the drug dose that can be administered. The typical dosing range for a pMDI and current metering valve systems is in the range of 50 – 500 µg/actuation (personal experience of author). Smaller doses may cause problems regarding dose uniformity, whereas doses > 500 µg cannot be delivered with an acceptable percentage of respirable particles. This drawback is especially apparent with hygroscopic drug compounds, such as disodium cromoglycate (DSCG). Thus, the fine particle fraction (particles < 5 µm) of a CFC pMDI may fall from ~ 40% for a salbutamol pMDI delivering

100 µg/puff to ~ 15% for DSCG delivering a nominal dose of 1000 µg/puff [5].

### 1.2 Dry powder inhalers

Dry powder inhalers (DPIs) can be classified [1,9] in single dose systems, utilising premeasured powders in capsules (e.g., Spinhaler<sup>®</sup> [Fisons/Rhone Poulenc Rorer], Aerolizer<sup>TM</sup> [Novartis Pharmaceuticals], Handihaler<sup>®</sup> [Boehringer Ingelheim]), premeasured multidose systems utilising either capsules (e.g., Boehringer Ingelheim Inhalator), blisters (Diskhaler<sup>®</sup> [GlaxoSmithKline], Diskus<sup>®</sup> [GlaxoSmithKline]) or an *in situ* metering system loaded with a bulk powder reservoir (Turbuhaler<sup>®</sup> [AstraZeneca], Easyhaler<sup>®</sup> [Orion Pharma], Clickhaler<sup>®</sup> [Celltech Group], Twisthaler<sup>®</sup> [Schering-Plough], Novolizer<sup>®</sup> [Viatis], Certihaler<sup>®</sup> [Skye-Pharma/Novartis] and so on), or a compressed powder (MAG-haler<sup>®</sup> [Mundipharma GmbH], Ultrahaler<sup>®</sup> [Fisons/Rhone Poulenc Rorer]). Alternatively, DPIs can be characterised as passive (powder deagglomeration by patients breathing force) or active DPIs making use of a breath-independent powder deagglomeration mechanism, such as an impeller or razor blade (MAG-haler, Ultrahaler). Four major formulation technologies are used in current DPI systems:

- powder agglomerates in the form of spheronised drug or soft pellets (Turbuhaler)
- free flowing lactose powder blends in bulk reservoirs (e.g., Easyhaler, Clickhaler, Novolizer, Certihaler)
- low-density, porous powders (Pulmospheres<sup>®</sup>, AIR<sup>®</sup> [Alliance Pharmaceutical Corp.])
- compressed powder granulates or isostatic ring tablets (Ultrahaler, MAG-haler)

In general, shear forces generated by the patient's inhalation flow are used to deagglomerate the soft pellets or ordered powder mixtures to scrape off drug particles, which are commonly adhered to carrier particles such as glucose or lactose [1]. Contrary to pMDIs, most DPIs vary significantly in design and performance with respect to pressure drop, inter- and intradevice dose uniformity, effect of inspiratory flow rates on the emitted dose and so on [1,9]. New DPI developments have been directed towards improved dispersion characteristics and dosing reproducibility; for example, by the addition of magnesium stearate to the lactose carrier [10]. Porous low-density powders have shown advantages regarding a high drug load and reduced flow dependency of the inhaled dose, even with simple DPI devices [11,12].

DPI systems have been designed for both single, as well as multiple dosages, and several new products have been approved as combination therapies, for example, a long-acting bronchodilator as well as a corticosteroid in one single dose (Symbicort<sup>®</sup> [AstraZeneca], Advair<sup>®</sup> [GlaxoSmithKline]). As with pMDIs, performance requirements meeting with regulatory guidelines and demands are significant constraints making the development of multi-dose systems an expensive task.

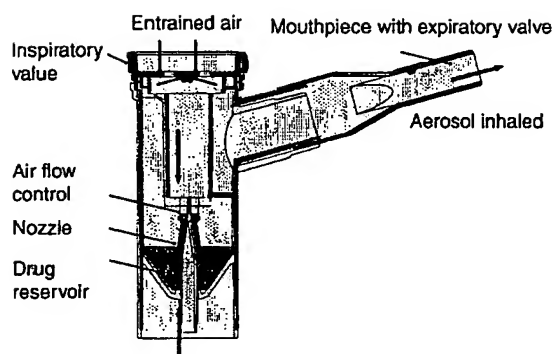


Figure 1. Breath-enhanced nebuliser system.

The environmentally friendly and easy-to-use image of DPIs has made them very popular and a competitive alternative to pMDIs in the asthma and COPD market.

### 1.3 Nebulisers

There are two widely known classes of medical nebulisers: the jet nebuliser, which is powered by compressed air, and the ultrasonic nebuliser, which derives the energy required to aerosolise drugs from high frequency sound waves. Nebulisers are ideal for the delivery of high doses of medication to the respiratory tract with major applications in the treatment of asthma, COPD and cystic fibrosis. They fill an important niche in the treatment of young children and the elderly, especially in exacerbations and emergency situations. The treatment requires only minimal coordination and effort in comparison with pMDIs or DPIs. Although nebulised drugs receive marketing authorisation from the Food and Drug Administration (FDA) or European Medicines Evaluation Agency (EMA) via a separate new drug approval (NDA), nebulisers receive clearance to market via a 510k premarket notification in the US (CDRH Guideline 784), and via CE Marking in the EU. Similarly, as with propellant and powder technologies, product innovations on both the drug and device will help to transform and strengthen the future position of nebulisers in the respiratory field.

## 2. Current nebuliser technology

### 2.1 Jet nebulisers

Jet nebulisers are driven either by a portable compressor or from a central air supply. Essentially, a high-speed air flow through a narrow nozzle orifice entrains and disperses the liquid into droplets (primary generation) via a viscosity-induced instability [13]. Droplet dispersion is improved by impaction on a baffle structure adjacent to the nozzle orifice transferring kinetic energy further into increased droplet surface area (secondary generation). The resulting droplet size distribution still contains only a small fraction of respirable aerosol (droplets < 5–6  $\mu\text{m}$  in size) and

the large droplets are recirculated within the nebuliser by means of secondary impaction structures. This process is associated with evaporation effects that cause the gas phase to be nearly saturated with vapour, as well as a temperature decrease within the nebuliser. A considerable part of the vapour arises from the larger recirculating droplets, thus increasing drug concentration in the remaining liquid.

Assessment of nebuliser systems cannot be done with a simple gravimetric measurement alone [14], proper *in vitro* testing of nebulised aerosols requires quantification of the drug content delivered under simulated breathing conditions. Cascade impactors allow for measurement of the aerodynamic droplet size distribution with respect to drug mass; however, care must be taken to avoid evaporation of droplets, which may be caused by the set up itself [15]. The European Standard for nebulisers [16] describes a simplified type-testing method for the head-to-head comparison of nebuliser systems using an aqueous sodium fluoride (NaF) surrogate solution. However, as physicochemical properties of solutions and suspensions can deviate substantially from NaF solution, the results do not reflect the specific drug/device interaction [17–20].

For nebulisation of suspensions, small droplets cannot carry larger suspension particles and, thus, droplets with no or preferential containment of suspension particles in larger droplets can occur [21]. Therefore, chemical assay is necessary for proper particle sizing of nebulised suspensions. For liposomal formulations, disruption of liposomes can occur due to mechanical stresses during nebulisation, possibly during primary generation [22] and/or secondary generation, although such disruption is device-specific and is most pronounced for large liposomes [23].

There are three common types of jet nebulisers: constant output (unvented), breath-enhanced (vented) and breath-activated. Constant output nebulisers produce aerosol at a constant rate and the aerosol is diluted during inspiration by air entrainment via a T-piece or mask. Typically,  $\geq 50\%$  of the aerosol is wasted to the environment during exhalation. The breath-enhanced nebuliser (Figure 1) entrains inhalation air in the droplet production region and produces aerosol at a higher rate during inspiration, but at a lower rate during expiration using a valve system. This allows  $\sim 70\%$  of the aerosol to be delivered to the patient during continuous nebulisation, compared with only  $\sim 50\%$  using a constant output system [24]. Examples of breath-enhanced nebulisers are the PARI LC PLUS<sup>®</sup> and LC STAR<sup>®</sup> (PARI GmbH, Starnberg, Germany) and the Ventstream<sup>®</sup> (Profile Respiratory Systems). Breath-actuated nebulisers release mechanically (Aero-Eclipse<sup>®</sup>, Trudell Medical, Ontario, Canada) or electronically (ProDose<sup>®</sup>, Profile Therapeutics, Bognor Regis, UK) controlled doses of aerosol only during inspiration, or a portion thereof, and theoretically may improve delivery to 100% of the generated aerosol. However, beyond dose control and reduced contamination of room air, the benefits of such systems are currently relatively low due to long treatment times

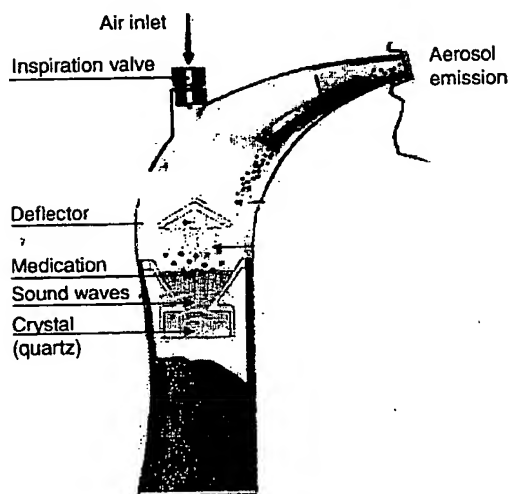


Figure 2. Ultrasonic nebuliser system.

and the high residual drug losses inherent with jet nebulisers in general.

With jet nebulisers all commonly available inhalation solutions and suspensions can be administered. Mechanical damage, which may cause denaturation of sensitive drug compounds (e.g., proteins and peptides), is minimised.

## 2.2 Ultrasonic nebulisers

Ultrasonic nebulisers use a piezoelectric transducer in order to create droplets from an open liquid reservoir. Pressure waves emitted from the piezovibrator at the bottom of the reservoir progress towards the surface forming a fountain within the wave focus. Droplets are formed by highly energetic surface instabilities in the lower part of the fountain [25]. This process does not effectively aerosolise drug in suspension, as the majority of the suspension particles are retained in the reservoir [26]. As the energy is transferred through the liquid container it becomes evident that physicochemical properties of drug formulations (e.g., dynamic viscosity and surface tension) have a strong effect on aerosol particle size and output rate, and failure may occur with high viscosity liquids [25,27]. In most ultrasonic nebulisers the heat produced by the piezoelement can result in denaturation of proteins and other thermally sensitive compounds [28,29]. In some devices, the drug formulation is in direct contact with the piezovibrator, causing concerns regarding cleaning and microbial contamination. Newer devices avoid this problem by using decalcified or distilled water as a transfer medium in which a separate, easy-to-clean or disposable drug container is inserted (Figure 2). The high density of the generated aerosol makes ultrasonic nebulisers ideal for airway humidification; however, the above mentioned constraints and high costs have limited their therapeutic use.

## 3. Novel nebulisation technology

In recent years new and innovative inhalation devices have occurred, which cannot be classified in the known schemes. Innovative in this context is not defined as an evolutionary improvement of existing devices, such as dose counters, spacers, holding chambers or breath activation mechanisms. Rather, innovative inhalation devices introduce new and unique aerosol-generating principles. They often use sensors with sophisticated electronics and software in order to support and optimise the functionality of the device. Thus, medications can be delivered in predictable and consistent quantities to the deep lungs and new drug formulation technologies allow for further optimising therapy.

The drug/device combination needs to be optimised with respect to three major requirements: the aerosolisation process must be stable and predictable over the lifetime of the device, the delivered dose must be consistent over a wide range of ambient conditions and breathing patterns and the particle size distribution and mode of delivery (continuous versus breath activated versus discrete bolus delivery) must be optimised for the target area in the lungs. The patient's ability and motivation to use an inhalation device is another important factor for successful therapy, and novel technology can be utilised to improve patient compliance and adherence. One of the most important demands is that treatment time should be as short as possible.

Physicians and therapists often overlook the dilemma of poor and variable device performance, which, in combination with the uncertainty of patient compliance, may lead to a lack of confidence in nebuliser therapy. A profound technical knowledge is required in order to provide the best therapy, which should be tailored to the individual [30], and the level of feedback the physician receives is a critical success factor. Improving the device-formulation interaction and the patient-device interface helps physicians to gain better therapy control.

### 3.1 Vibrating membrane electronic nebuliser technology

With this technology, a thin perforated membrane is actuated by an annular piezoelement to vibrate in a resonant bending mode (TouchSpray™ Technology, The Technology Partnership plc, Melbourn, UK). The holes have a tapered shape with larger cross-section on the liquid supply side and narrower cross-section on the opposite side from where the droplets emerge. During the vibrational motion, sound pressure is built up in the vicinity of the membrane, thus ejecting the fluid through the holes as uniformly sized droplets and creating the aerosol [31]. Depending on the therapeutic application, the hole sizes can be adjusted from 2 µm upwards, with several hundred to several thousand holes in each membrane. Figure 3 illustrates the dispersion principle and set up, which is currently in development for a number of new aerosol delivery devices. These may cover a wide range of requirements, from low-dose

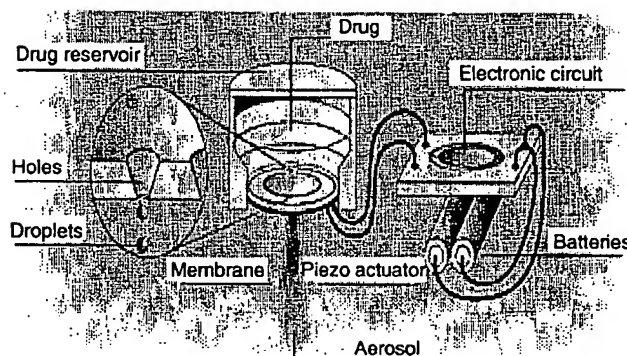


Figure 3. Vibrating membrane liquid dispersion principle.



Figure 4. eFlow® electronic nebuliser (PARI GmbH).

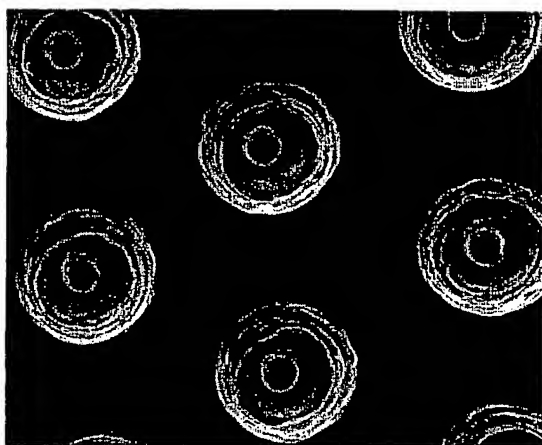


Figure 5. Electron microscopic view of the laser-drilled membrane used in eFlow® (PARI GmbH).

single-breath applications, to treatments over several minutes for the delivery of large volumes and high doses of drug solutions or suspensions. The force behind the development of this new technology is to improve the delivery efficiency dramatically, compared with jet and traditional ultrasonic nebulisers [17,19,33]. This should allow for much smaller liquid volumes at higher drug concentrations to be administered during each treatment, which in turn will result in shorter treatment times and better acceptability of nebuliser therapy [32].

Treatment costs are of major concern to the caregivers and new device technology may help to reduce medication costs, due to a more efficient utilisation of expensive drug compounds. Costs for devices are typically small compared with the medication in indications such as cystic fibrosis (CF) (e.g., 1 – 2% of an annual inhaled antibiotic treatment) and increased costs for novel devices must be justified by an improved patient compliance and outcome. Only long-term can the enormously high development costs for new technologies be recovered, and time will tell whether prices can be adapted to current reimbursement schemes, as novel devices will successfully penetrate the mass markets in asthma and COPD.

#### 4. Electronic nebuliser device platform

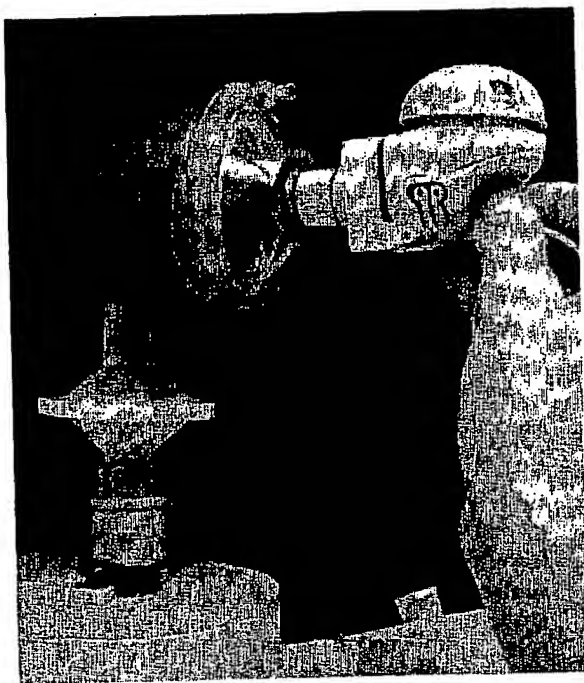
The eFlow® electronic nebuliser (PARI GmbH, Figure 4) is the first device out of a suite of products, which are planned to emerge from the TouchSpray vibrating membrane technology in the forthcoming years. The eFlow is able to deliver a wide range of drug volumes (0.5 – 5 ml) and dosages (0.01 – 1000 mg), thus allowing the patient to take his/her treatment during consecutive spontaneous breathing. Other products under development are foreseen to cover a broad range of applications and, thus, will present a variety of functional and performance characteristics. These include a breath trigger mechanism to further improve efficiency and consistency of dosing, as well as to reduce exhaust of aerosol from the system during exhalation. Optional indicators for guided breathing may help to reduce inter- and intraindividual variability in lung deposition. Delivery of discrete boluses of aerosolised medications could extend the range towards lower doses for new biological compounds, such as proteins and peptides, or present a convenient and less deterrent alternative to injections in systemic therapies.

The core component of the system, the aerosol head, contains the perforated membrane and ring-shaped piezoelectric actuator, which is driven by an electronic circuit to vibrate the membrane. The membrane is made of stainless steel with the





**Figure 6. Pharmaceutical products and crystal structures of two nebuliser suspensions.** Left: budesonide (Pulmicort® Respules, AstraZeneca), right: beclomethasone-dipropionate (Clenil®, Chiesi). Pictures taken from the poster *in vitro* comparison of Pulmicort Respules with Clenil per aerosol in combination with three nebulisers. Published by VAGHI A, BERG E, LUEDAHL S, SVENSSON JO at the Annual Congress of the European Respiratory Society, Stockholm, Sweden, 2002.



**Figure 7. Test set-up to measure the aerosol distribution pattern using a baby cast.** Used with permission from KELLER M, JAUERNIG J, SCHUEPP K *et al.*: Using infant deposition models to improve inhaler system design. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery IX*, Palm Desert, California, USA (2004):221-231.

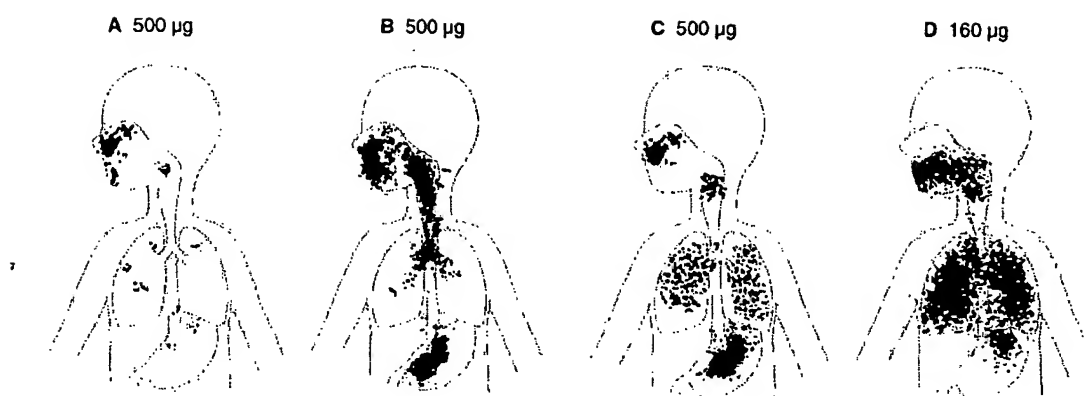
holes precisely shaped by a laser drilling process (Figure 5). Physical properties of the optimised drug formulations, together with a specific hole size and shape, form a unique combination of parameters determining the resulting

droplet-size distribution. Therefore, such variables need to be matched in order to optimise the drug/device system and meet the desired performance characteristics. The eFlow is available as the platform device for use in preclinical and clinical studies to evaluate technical feasibility and clinical benefit with different drug formulations. Since the device received the CE Marking in Europe and 510k clearance by the FDA in summer 2004, its use in clinical studies is facilitated by compliance with the relevant medical device regulations.

As a first step, in each instance, *in vitro* results are generated and customisation is then progressed towards an optimal drug/device combination for use in final Phase III clinical trials. Such trials are needed to support NDA with the specific device by the FDA or EU regulatory agencies. One example is an optimised formulation of tobramycin for the treatment of pseudomonas infection in CF patients for administration by the eFlow device. The drug concentration and physicochemical characteristics have been adjusted for tobramycin 100 mg/ml in a physiologically acceptable solution. Using a dose of 150 mg in 1.5 ml, under standardised *in vitro* conditions, the new device delivers an equivalent respirable dose within ~ 3 min compared with ~ 12 min with the established treatment regimen (300 mg/5 ml in a jet nebuliser) (32).

Another example is an improved administration of budesonide, a corticosteroid for the anti-inflammatory treatment of asthma in very young children. Until now, beclomethasone-dipropionate (Clenil®, Chiesi, Italy) and budesonide (Pulmicort® Respules, AstraZeneca, Switzerland) are commercially available as microsuspensions for nebulised therapy only. However, as the micronised drug particles are quite large and variable in size (Figure 6), these suspensions are not ideally suited to be nebulised in the small droplets required





**Figure 8.** *In vivo*  $\gamma$ -scintigraphy images of four children on inhalation using different nebuliser/drug configurations. Used with permission from KELLER M, JAUERNIG J, SCHUEPP K *et al.*: Using infant deposition models to improve inhaler system design. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery IX*, Palm Desert, California, USA (2004):221-231. A. LC PLUS®/Pulmicort® 0.25mg/ 2 ml, poorly fitting mask (32 months, 0.1% to lung). B. LC PLUS®/Pulmicort® 0.25mg/ 2 ml, crying during inhalation (36 months, 1% to lung). C. LC PLUS®/Pulmicort® 0.25mg/ 2 ml, tightly fitting mask (34 months, 8% to lung). D. eFlow® Baby/BUDeFlow™ 0.16mg/ 0.8 ml, tightly fitting mask (38 months, 36% to lung).

**Table 1.** Effect of device and formulation on *in vitro* lung dose and cast deposition on nebulisation of a novel micellar budesonide solution or Pulmicort® suspension by eFlow® Baby prototypes or PARI LC PLUS® nebulisers operated by a PARI BOY® N compressor (PRONEB® Ultra in the USA).

Device/drug combination	Nominal dose $\mu\text{g/ml}$	Lung dose (%)	Lung dose ( $\mu\text{g}$ )	Cast deposition (%)	Cast deposition ( $\mu\text{g}$ )	Nebulisation time (min)
eFlow® Baby/BUDeFlow™ (n = 8)	100/0.5	28.9 $\pm$ 2.4	28.9 $\pm$ 2.4	20.2 $\pm$ 1.9	20.2 $\pm$ 1.9	3.91 $\pm$ 0.59
eFlow® Baby/Pulmicort® (n = 6)	500/2	12 $\pm$ 1.3	59.8 $\pm$ 6.5	13.1 $\pm$ 1.9	66.7 $\pm$ 9.6	9.84 $\pm$ 1.64
LC PLUS®/BUDeFlow™ (n = 6)	400/2	5.6 $\pm$ 0.1	22.6 $\pm$ 0.6	9 $\pm$ 0.9	36.1 $\pm$ 3.7	6.04 $\pm$ 0.26
LC PLUS®/Pulmicort® (n = 6)	400/2	2 $\pm$ 0.2	29.8 $\pm$ 0.9	6.8 $\pm$ 0.4	33.8 $\pm$ 2.1	5.67 $\pm$ 0.52

From KELLER M, JAUERNIG J, SCHUEPP K *et al.*: Using infant deposition models to improve inhaler system design. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery IX*, Palm Desert, California, USA (2004):221-231.

for inhalation therapy in young children. Therefore, alternative formulation techniques, such as submicron suspensions [19] and a micellar solution [33], have been investigated and nebulisation by a customised eFlow device has demonstrated clear advantages over the commercial micro suspension. The optimised drug/device combination with a droplet mass median diameter of 2.8  $\mu\text{m}$  showed a several-fold higher drug delivery efficiency compared with the standard treatment (Pulmicort with jet nebuliser) [33]. A Sophia Anatomic Infant Nose Throat (SAINT) cast [34] was used to investigate the *in vitro* deposition pattern of an eFlow Baby nebuliser prototype under simulated breathing conditions (Figure 7). The effect of device and formulation on the *in vitro* lung dose and cast deposition is summarised in Table 1. In addition,  $\gamma$ -scintigraphy studies in young children were conducted using radiola-

belled budesonide to collect information on actual drug deposition in the lungs. Lung deposition was 36 and 38% of the loaded dose in two young children (38 and 31 months) when inhaling quietly, with a tightly fitting face mask from eFlow Baby prototypes using 0.8 ml of the novel budesonide solution. In comparison, lung deposition was only 5 and 8% in two other children (34 and 33 months) inhaling quietly from a jet nebuliser using Pulmicort (2 ml). For the same system, even less favourable lung deposition was found in a child with a poorly fitting face mask (0.1%) and a crying child (1%). Examples of  $\gamma$ -scintigraphy images are shown in Figure 8 [33]. As a result of the increased delivery efficiency and improved droplet-size distribution provided by the optimised drug/device system, the drug (budesonide) may be formulated with a much smaller nominal dose and volume

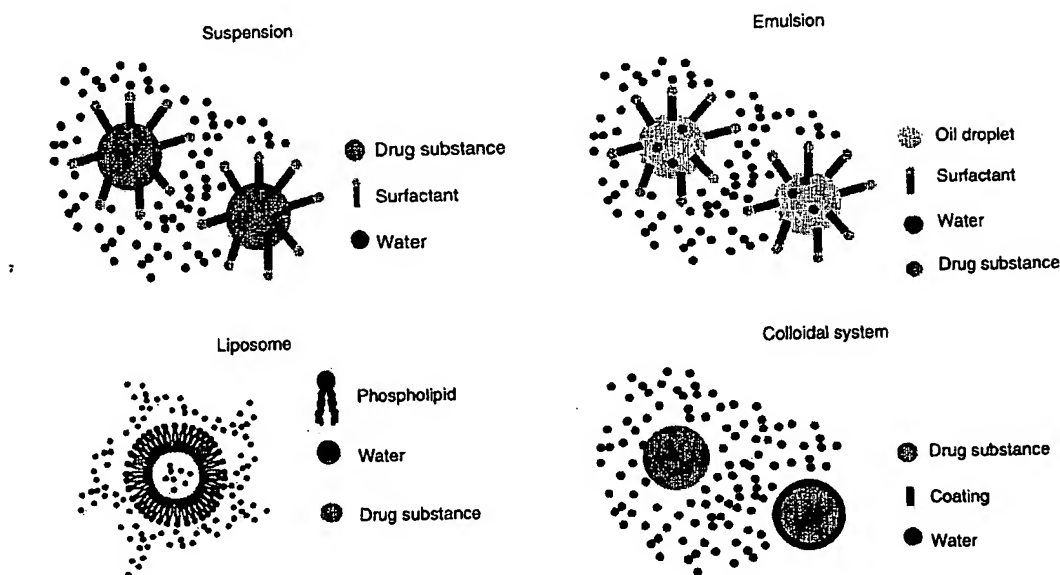


Figure 9. Examples of dispersed aqueous systems suitable for nebulisation.

compared with the commercial product. Due to reduced oropharyngeal deposition (see cast deposition in Table 1) the eFlow Baby/BUDeFlow combination also has the potential to minimise side effects while maintaining an equivalent dose to the lungs in childhood corticosteroid therapy.

Clinical programmes will be ongoing for a number of years before novel drug formulations can be approved with the device. However, in order for the technology to provide early benefit for the patient, the first product version of eFlow will be designed to be compatible with currently approved medications used with nebuliser systems. The initial target population are CF patients who may receive an immediate advantage by a significant shortage of treatment time using their major antibiotic (TOBI®, Chiron, CA, USA) and mucolytic (Pulmozyme®, Roche, Switzerland) treatment.

## 5. Current drug formulations for nebulisation

One advantage of nebulisers over pMDIs and DPIs is their capability of delivering drug in a wide dose and volume range. In the past, pharmaceutical companies focused primarily on aqueous inhalation drug products, which could be developed and manufactured in a simple, fast and straightforward way. Most drug formulations for nebulisers represent simple aqueous solutions containing water soluble drug salts, such as salbutamol sulfate, ipratropium bromide and disodium cromoglycate, and water soluble peptides, such as dornase alpha (Pulmozyme).

However, many drugs suitable for the treatment of lung diseases, such as asthma, COPD or CF are poorly water soluble. As an example, corticosteroids (beclomethasone, budesonide, fluticasone) require a more sophisticated formulation approach; in effect, all drug compounds for the topical

treatment of lung diseases may be beneficial when provided in a liquid format suitable for delivery via a nebuliser system. However, the use of organic solvents, such as ethanol or propylene glycol, as solubilisation enhancers for lipophilic drugs, such as cyclosporin [35], is questionable, as most organic solvents are irritant on inhalation according to their material data safety sheets.

This stimulated the development of aqueous suspension drug products (e.g., Pulmicort Respules, Clenil, Figure 6), which have become very popular for nebuliser administration. However, suspensions containing micronised drugs are by far more complex to develop, manufacture and sterilise than solutions. A major issue of suspensions is particle growth and/or agglomeration when stored, due to Ostwald ripening [36,37]. As sterile filtration is not applicable if the particle size range is > 200 nm, other methods must be used to avoid contamination and growth of microorganisms on storage.

The pH of solutions and suspensions can be adjusted either by the addition of an acid (e.g., hydrochloric or sulfuric acid) or a base (sodium hydroxide). In case of insufficient stability of the formulation, aqueous buffered systems (citrate, phosphate) may be added to keep the pH within a physiological range. Isotonicity is usually adjusted by the addition of sodium chloride or mannitol.

## 6. Novel optimised formulations for nebulisation

If a drug is molecularly dissolved it can be classified as a real solution, whereas colloidal solutions consist of homogeneously dispersed drug particles in a colloidal size range (< 100 nm). Figure 9 schematically illustrates the

difference of four dispersed systems applicable as inhalation formulations. These systems require excipients, such as surfactants, lecithin, phospholipids or polymers, to facilitate the solubilisation process. Phospholipids, which are contained in lecithin of plant or animal origin, are very popular due to their occurrence in cell membranes.

As an example, a novel micellar solution of budesonide has been developed (PARI GmbH, Germany) consisting of micelles in a size range of ~ 10 – 25 nm, confirmed by photon correlation spectroscopy [33]. Solubilisation was achieved by an amphiphilic surfactant with a high hydrophile-lipophile balance value, lecithin and/or phospholipids mixture blended in a distinct ratio. As similar excipients have been used as contained in a commercially available artificial lung surfactant (Exosurf®, GlaxoSmithKline), toxicological safety can be expected [38]. Exosurf has been used for the treatment of both adult and childhood respiratory distress syndrome. Lipophilic water insoluble drugs, such as cyclosporin and fluticasone-propionate can also be solubilised by this novel formulation technology.

The progress in drug delivery, with respect to other dosage forms (oral, parenteral), has stimulated the development of new aqueous inhalation drug products utilising more sophisticated pharmaceutical technologies [36,39]. Process technologies used for the manufacture of particulate systems in the nano-size range (< 200 nm) are of particular interest for nebuliser applications, which can be classified as follows [37]:

- Nanocrystals and nanosuspensions [36,39] may be obtained by wet milling or high-pressure homogenisation processes. In many cases they contain a polymer or surfactant to coat the drug particles, thus improving stability.
- Nanocapsules [36,39] are solidified micellar systems, micro-emulsions or coated colloidal solid-drug systems, in which the drug is embodied in a polymer, such as ethylcellulose. They can be produced by spray drying a drug polymer solution, nanosuspension and water-in-oil emulsion, or by polymerisation methods.
- Liposomes can be classified into small unilamellar vesicles, which have a size range of 20 – 50 nm, and large unilamellar or multilamellar vesicles, which have a size range of ≤ 1 µm. Liposomes are concentric vesicles and their shell is formed by one or several water insoluble phospholipid bilayers. The lipophilic parts of the phospholipids are facing each other, whereas the hydrophilic parts face towards the aqueous outer phase and nucleus. Hydrophilic drugs are encapsulated in the aqueous nucleus and interstitium, whereas lipophilic drugs are incorporated in the lipid layer of the phospholipid membranes. Liposomes are widely used in dermatological preparations and cosmetics, but are less popular as pharmaceutical dosage forms due to their limited drug encapsulation capacity and poor shelf-life properties [37,39,40]. One product example being used off label for inhalation is a liposomal formulation of the antifungal drug amphotericin B (Ambisome®,

Fujisawa, IL, USA). Of the lipophilic drug, 50 mg are incorporated in the lipophilic phospholipid bilayer. Liposomes are suitable drug carriers as they can solubilise drug molecules, reduce the toxicity of a drug substance and improve cell permeation to target specific cells [39,40]. Examples are the reduced nephrotoxicity of amphotericin B [39,41,42], or cardiotoxicity of the cytostatic doxorubicin (Doxil®, Ortho Biotech, NJ, USA) [39,43] on intravenous administration when liposomal formulations are used.

Cyclodextrins offer an interesting and promising approach for solubilisation, which are ring-forming oligosaccharides consisting of six, seven or eight glucose molecules and which have a sweet taste on inhalation [44,45]. The α-, β- and γ- cyclodextrins differ with respect to their molecular weight (927.9 – 1297) and size of the cavity defined by the inner (0.57 – 95 nm) and outer (1.37 – 1.69 nm) diameter. The fate of β-cyclodextrin and some of its derivatives has been studied following pulmonary administration in order to evaluate the feasibility of using β-cyclodextrins for sustaining pulmonary drug action or for controlling systemic drug levels [46]. A water insoluble drug can be solubilised by molecular inclusion in the cavity with the potential to yield the following benefits:

- simple straightforward manufacturing and sterilisation process
- stabilisation of drugs that are instable in a dissolved state
- taste masking of unpleasant tasting and locally irritating drugs
- improvement of bioavailability

In case the previously mentioned pharmaceutical technologies are inappropriate to obtain a physicochemical stable drug product, powders or lyophilisates offer alternatives. Such formulations are in general more stable than liquid formulations and an aqueous solution can be prepared prior to use by dissolving the powder with suitable diluents. For example, an aztreonam lysinate salt has been developed (PARI, GmbH, Germany), which is manufactured by a distinct freeze-drying process. The sterile lyophilisate offers the benefit that it can be rapidly dissolved by 0.17% saline. The physicochemical properties of the resulting solution have been matched to generate an aerosol of specific characteristics using a customised eFlow device [47]. A further convenience for the user could be introduced by an integral dual chamber system containing both the powder and the diluent in separate compartments for dissolution by a simple manipulation step.

The controlled (slow release) delivery of drugs to the lungs may reduce the frequency of inhalation treatments [48] and in the future may offer a more convenient treatment by inhaled drug products. Dispersed systems having particle sizes < 200 nm will offer new perspectives for poorly water soluble drugs, as long as regulatory requirements to prove their safety will be kept at an acceptable level [49]. A primary objective for the development of novel pulmonary drug delivery systems is the use of

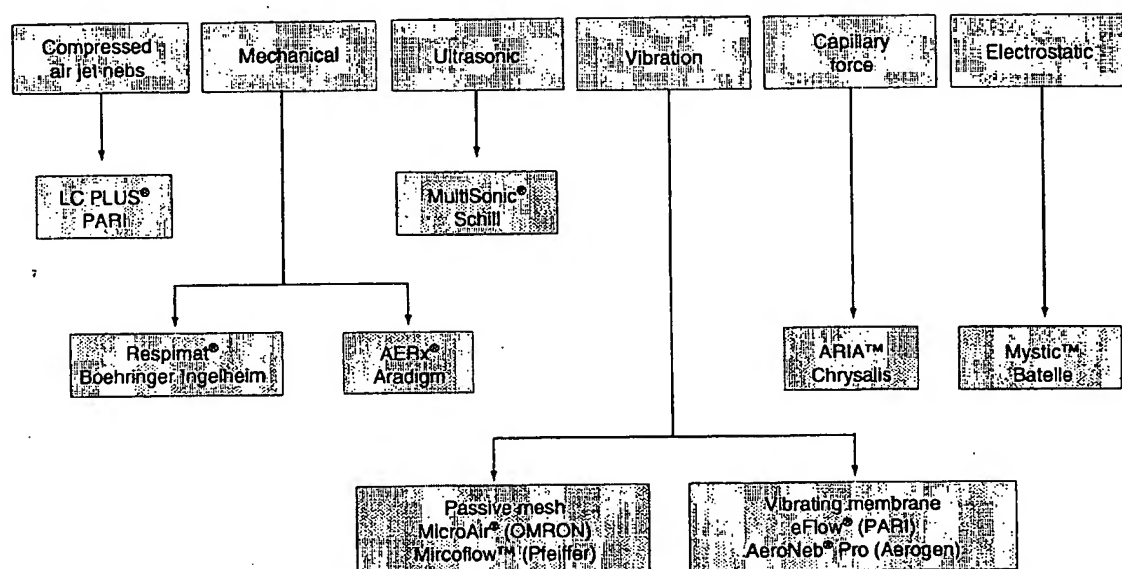


Figure 10. Overview of proven and novel liquid aerosolisation technologies.

excipients regarded as safe for inhalation, and the applicability of a cost effective manufacturing and sterile filtration process or, if possible, other established sterilisation processes.

## 7. Current clinical studies

The eFlow electronic nebuliser has been licensed for two clinical development programmes by Corus Pharma Inc. (WA, USA). The first, Cayston™ (aztreonam lysinate for inhalation) is a monobactam antibiotic being studied for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in CF. Phase II trials for Cayston have been completed, and Phase III trials are expected to start early 2005. The second is lidocaine solution for inhalation, which is currently under study in Phase II trials for management of asthma symptoms [50].

## 8. Potential applications

The improved tobramycin (100 mg/ml) and micellar budesonide solutions mentioned in Section 6 are two examples of how established therapies can be modified to the patients' benefit using a novel delivery system. Primary targets are the reduction of side effects and the burden of time-consuming treatments. In such instances, apart from miniaturisation and noiseless operation, the technological innovation is perceived by a more acceptable therapy compared with current inhalation practice.

A European orphan drug designation has been granted (PARI GmbH, Germany) for inhaled cyclosporin A (CSA), which is currently in development as a novel aqueous formulation for the prevention and treatment of lung transplant rejection. As the drug is delivered directly to the target organ,

inhaled CSA may substantially reduce side effects compared with oral treatment and, in combination with the eFlow device, will provide a convenient, rapid way of administration.

In general, novel electronic nebulisers, such as eFlow, in combination with improved and customised formulations, may provide significant advantages compared with current oral and intravenous therapies in the treatment of respiratory tract diseases (e.g., asthma, COPD, bronchiectasis, CF, lung emphysema, pulmonary infections by bacteria, fungi, viruses, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary arterial hypertension, lung cancer). In addition, such devices are suitable for systemic delivery of drugs, which cannot be given orally, such as peptides, proteins or drugs with a poor bioavailability, and when injection is regarded as inappropriate.

## 9. Alternative technologies

Figure 10 shows an overview of the different liquid aerosol generation principles and technologies with typical representatives of the devices under development. Some of the novel nebulisers will be launched to market within the next couple of years and provide improved nebulised drug therapy.

Jet and ultrasonic nebulisers fall under established technology and are described in detail in Section 2. The category of mechanical systems uses pressurised liquid to eject droplets suitable for inhalation from microholes in a wafer substrate or blister package. Pressure of ~ 300 bar is built up via a piston, driven by either a loaded spring [51] or a cam [52]. A multidose (Respimat®, Boehringer Ingelheim, Germany) as well as a unitdose system (AERx®, Aradigm, CA, USA) have been realised.

Passive mesh nebulisers (e.g., MicroAir®, OMRON, Japan) create droplets using a piezoelectric actuator; however, other than with the vibrating membrane type devices, a horn transducer adjacent to the mesh is vibrated to create the pressure fluctuations for droplet ejection rather than the mesh itself. Thus, output rates produced with small droplet sizes are limited using this technology, and proper cleaning of the mesh is more critical due to potential clogging of the microholes.

Vibrating membrane technology has been presented not only as a unit-dose nebuliser system, but in a multidose design (AeroDose®, AeroGen, CA, USA) [53] as well. This, however, has not yet successfully advanced to a commercial scale. Commercial devices are the eFlow (PARI, Germany), the AeroNeb® Go and, AeroNeb Pro nebulisers (AeroGen, CA, USA), the latter being used in ventilator applications.

A capillary force aerosol generator uses the principle of controlled particle growth by condensation of a vaporised liquid formulation (ARIA™, Chrysalis, VA, USA). The liquid is fed through a heated capillary to completely evaporate the drug on passage. Expansion of the vapour causes it to cool down and form regularly sized droplets [54].

Atomisation, by means of electrostatic charge, is an old principle, which has been discussed for use in respiratory therapy [55]. Two electrodes are charged with a high voltage of ~ 30 kV, one of which contains a central capillary tube for liquid supply. By electrostatic forces a liquid cone forms at the tip of the electrode dispersing a fine mist of droplets [56]. This principle has been realised in a prototype drug delivery system (Mystic™, Batelle, OH, USA) [57].

All of these principles have demonstrated technical feasibility to generate aerosols suitable for inhalation. However, each requires special drug formulations with distinct physical properties to obtain optimal performance in combination with the respective device technology, the most important ones being dynamic viscosity and surface tension of the liquid. In particular, heating can only be applied to thermally stable drug compounds. For electrostatic dispersion, liquids with certain conductivities and low surface tension, such as ethanol, are preferred [55].

## 10. Conclusion

Within the last couple of years it has been recognised that inhalation using novel nebulisers offers new perspectives in drug administration, for both local and systemic drug delivery. The progress in device developments shows that nebulised drug therapy is in the midst of a renaissance, especially for the delivery of new drugs, such as antagonists, peptides and proteins. Contrary to pMDIs and DPIs, nebulisers allow for administration of an aqueous drug formulation being physiologically more compatible with the humidified environment of the lungs than pMDIs and DPIs. Furthermore, there is more flexibility to deliver drugs in a wide dose range and by spontaneous breathing. Breath-actuated electronic nebulisers, equipped with feedback and monitoring systems will help to further optimise

drug delivery. Those device developments focussing on patients' demands for shorter treatment times will have the greatest impact on improving efficacy and patient compliance.

It is becoming more evident that drug delivery is the result of a complex interaction of device and drug formulation. Hence, the nebuliser currently used as a general purpose system in the market may no longer present a useful concept. Differences in performance characteristics (up to 10-fold variability in the delivered respirable dose [58]) do not fulfil the demands of a modern evidence-based drug therapy approach. Therefore, distinct specifications for both the device and drug formulation need to be set and thorough *in vitro* and *in vivo* assessment of the drug delivery system will be necessary to demonstrate safety and efficacy, as well as patient benefit. This includes *in vitro* aerosol characterisation supported by  $\gamma$ -scintigraphy studies, as well as assessment of pharmacokinetic (e.g., blood plasma drug levels) and pharmacodynamic (e.g., lung function tests) parameters. Different patient groups (e.g., paediatric, severe sufferers) and diseases (e.g., asthma, CF) may require specific approaches for clinical testing. This difficult task calls for an integral interdisciplinary development approach involving scientists from many disciplines (engineering, physics, electronics, chemistry, pharmacology, pharmaceutical packaging, regulatory and clinical affairs) and with in-depth knowledge and competences in the inhalation field. In this context, however, care must be taken to keep total development expenses under control to avoid inhalation therapy becoming unaffordable for the public health-care providers. Evidently, regulatory requirements are becoming more restrictive and, thus, counterproductive for the approval of innovative drug products. Although incentives are offered by the approval agencies in the form of extended (e.g., in case clinical trials include the paediatric patient population) or facilitated marketing protection (e.g., for rare indications and fatal diseases via orphan drug designation), an overly bureaucratic and formalistic regulation will still be detrimental and discourage research organisations and the pharmaceutical industry to develop and commercialise new inhalation products.

## 11. Expert opinion

Many drugs that are approved and have been proven for certain indications have the potential to be effective in other indications as well, and thus provide an opportunity for extending their life cycle. Examples are acetylsalicylic acid (Aspirin® [Bayer HealthCare]) for the treatment of headache, which may be used as an inhibitor of thrombocyte aggregation, or sildenafil citrate (Viagra® [Pfizer]) originally intended for the treatment of erectile dysfunction and also being effective in treating pulmonary hypertension. The variety of pharmacological effects are mostly classified as undesired side effects, yet may include some unexploited and valuable treatment options. Potentially, a number of drugs may be useful for new indications if an approved formulation for inhalation was available (e.g., amiloride, heparin etc.). In addition, some drug products showing either serious side effects (e.g.,

cyclosporin) or insufficient efficacy (amphotericin B) when administered orally may provide enhanced therapeutic safety and efficacy via the inhaled route.

Novel pharmaceutical technologies, in combination with more efficient nebulisers, could revolutionise the pulmonary delivery of such drugs if the expenses on animal safety studies can be kept reasonable. Contrary to oral drug delivery products, there are more restrictions on sophisticated pulmonary drug delivery systems, as the generation of animal safety data is a costly and time-consuming task. Only a few excipients are

regarded as safe for inhalation so far, as they have been used for decades irrespective of the limited basis of safety data. However, new regulatory demands on safety data are in many cases exaggerated and questionable when taking into account that the lungs are the organ in most intimate contact with our environment, where dust particles and countless airborne toxins are a permanent burden. With the right balance of regulatory precautions, clinical benefit and serving important unmet needs, novel electronic nebulisers, such as the eFlow, will stimulate growth in new specialised respiratory markets.

## Bibliography

1. *Pharmaceutical inhalation aerosol technology*. AJ Hickey (Ed.), Marcel Dekker, Inc., New York (1992).
2. *Metered dose inhaler technology*. TS Purewal, DJW Grant (Eds), Interpharm Press, Inc., Buffalo, IL (1998).
3. DEVADASON SG, HUANG T, WALKER S, TROEDSON R, LE SOUEF PN: Distribution of technetium-99m-labelled QVAR™ delivered using an Autohaler™ device in children. *Eur. Respir. J.* (2003) 21:1007-1011.
4. BRAMBILLA G, GANDERTON D, GARZIA R, LEWIS D, MEAKIN B, VENTURA P: Modulation of aerosol clouds produced by pressurised inhalation aerosols. *Int. J. Pharm.* (1999) 186:53-61.
5. KELLER M: Innovations and perspectives of metered dose inhalers in pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.* (1999) 186:81-90.
6. JANSSENS HM, DEVADASON SG, HOP WC, LESOUEF PN, DE JONGSTE JC, TIDDENS HA: Variability of aerosol delivery via spacer devices in young asthmatic children in daily life. *Eur. Respir. J.* (1999) 13:787-791.
7. JANSSENS HM, HEIJNEN EM, DE JONG VM *et al.*: Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. *Eur. Respir. J.* (2000) 16:850-856.
8. JANSSENS HM, KRIJGSMAN A, VERBRAAK TF, HOP WC, DE JONGSTE JC, TIDDENS HA: Determining factors of aerosol deposition for four pMDI-spacer combinations in an infant upper airway model. *J. Aerosol Med.* (2004) 17:51-61.
9. KELLER M: Developments and trends in pulmonary drug delivery. *Chimica Oggi/Chemistry Today* (1998) 16-24.
10. KELLER M, MUELLER-WALZ R, GILCHRIST P, LEFRANCOISE G, HAEBERLIN B: Effects of storage on the in-vitro performance of formoterol-fumarate powder blends in the Skyepharma MDPI. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery VII*. Tarpon Springs, Florida, USA (2000):511-514.
11. NEWHOUSE MT, HIRST PH, DUDDU SP *et al.*: Inhalation of a dry powder tobramycin pulmosphere formulation in healthy volunteers. *Chest* (2003) 124:360-366.
12. VANBEVER R, MINTZES JD, WANG J *et al.*: Formulation and physical characterization of large porous particles for inhalation. *Pharm. Res.* (1999) 16:1735-1742.
13. *An introduction to the mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols*. WH Finlay (Ed.), Academic Press, London, UK (2001).
14. DENNIS JH, STENTON SC, BEACH JR, AVERY AJ, WALTERS EH, HENDRICK DJ: Jet and ultrasonic nebuliser output: use of a new method for direct measurement of aerosol output. *Thorax* (1990) 45:728-732.
15. FINLAY WH, STAPLETON KW: Undersizing of droplets from a vented nebulizer caused by aerosol heating during transit through an Anderson impactor. *J. Aerosol Sci.* (1999) 30:105-109.
16. European Standard EN 13544-1: Respiratory therapy equipment – Part 1: Nebulising systems and their components. European Committee for Standardization (CEN), Brussels, Belgium (2001).
17. TSERVISTAS M, BALCKE A, STEMPFLE P, REUL K, KELLER M, KNOCH M: Nebuliser systems and formulation characteristics: two factors effecting in-vitro inhaler system performance for cystic fibrosis treatment. *Proceedings of the Drug Delivery to the Lungs XIV*. London, UK (2003):176-179.
18. JAUERNIG J, OHL S, IUBER M, KELLER M: Differences in results obtained with the next generation impactor (NGI) for Pulmicort® suspension and according to the CEN standard EN13544-1 for a NaF-Solution. *Proceedings of the Drug Delivery to the Lungs XIV*. London, UK (2003):41-44.
19. KELLER M, JAUERNIG J, LINTZ F-C, KNOCH M: Nebulizer nanosuspensions: important device and formulation interaction. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery VIII*. Tucson, AZ, USA (2002):197-206.
20. JAUERNIG J, OHL S, KNOCH M, KELLER M: Effects of the test set-up formulation, and nebulizer type on aerodynamic droplet characteristics. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery IX*. Palm Desert, CA, USA (2004):609-612.
21. FINLAY WH, STAPLETON KW, ZUBERBULER P: Predicting lung dosages of a nebulized suspension: Pulmicort (budesonide). *Part. Sci. Tech.* (1997) 15:243-251.
22. TAYLER KM, FARR SJ: Preparation of liposomes for pulmonary drug delivery. In: *Liposome Preparations and Related Techniques (Volume II, 2nd Edition)*. G Gregoriadis (Ed.), CRC Press, Boca Raton, FL, USA (1999):177-195.
23. NIVEN RW, SPEER M, SCHREIER H: Nebulization of liposomes II. The effects of size and modelling of solute release profiles. *Pharm. Res.* (1991) 8:217-221.
24. KNOCH M, SOMMER E: Jet nebulizer design and function. *Eur. Respir. Rev.* (2000) 10:183-186.
25. BOUCHER RM, KREUTER J: The fundamentals of the ultrasonic atomization

- of medicated solutions. *Ann. Allergy* (1968) 26:591-600.
26. NIKANDER K, TURPEINEN M, WOLLMER P: The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J. Aerosol Med.* (1999) 12:47-53.
  27. FINLAY WH, LANGE CF, KING M, SPEERT D: Lung delivery of aerosolized dextran. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* (2000) 161:91-97.
  28. CIPOLLA DC, CLARK AR, CHAN H-K, GONDA I, SHIRE SJ: Assessment of aerosol delivery systems for recombinant human deoxyribonuclease. *STP Pharma.Sci.* (1994) 4:50-62.
  29. TSERVISTAS M, LINTZ F-C, KELLER M: Impact of the nebulization principle on the biological activity of labile formulations containing liposomes, peptides, and proteins. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery IX*. Palm Desert, CA, USA (2004):613-615.
  30. FINK JB: Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir. Care* (2000) 45(7):874-885.
  31. MAEHARA N, UHEA S, MORI E: Influence of the vibrating system of a multipinhole-plate ultrasonic nebulizer on its performance. *Rev. Sci. Instrum.* (1986) 57:2870-2876.
  32. KELLER M, BALCKE A, TSERVISTAS M *et al.*: Reduced treatment time for tobramycin application by device and formulation customization. *Proceedings of the 17th Annual North American Cystic Fibrosis Conference*, Anaheim, CA, USA (2003).
  33. KELLER M, JAUERNIG J, SCHUEPP K *et al.*: Using infant deposition models to improve inhaler system design. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery IX*, Palm Desert, CA, USA (2004):221-231.
  34. JANSSENS HM, DE JONGSTE JC, FOKKENS WJ, ROBBEN SG, WOUTERS K, TIDDENS HA: The Sophia anatomical infant nose-throat (saint) model: a valuable tool to study aerosol deposition in infants. *J. Aerosol Med.* (2001) 14:433-441.
  35. SMALDONE GC: Treatment of transplant rejection by aerosolized cyclosporin. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery VI*. Hilton Head, SC, USA (1998):103-111.
  36. *Emulsions and nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs*. RH Mueller, S Benita, B Boehm (Eds), Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany (1998).
  37. BAUER KH, FROEMMING K-H, FUEHRER C: *Lehrbuch der pharmazeutischen technologie. Mit einer Einfuehrung in die Biopharmazie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany (2002).
  38. DURAND DJ, CLYMAN RI, HEYMANN A *et al.*: Effects of a protein-free, synthetic surfactant on survival and pulmonary function in preterm lambs. *J. Pediatr.* (1985) 107(5):775-780.
  39. *Future strategies for drug delivery with particulate systems*. JE Diederichs, RH Mueller (Eds), Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany (1998).
  40. BOECK G: *Waessrige liposomendispersionen fuer die inhalationstherapie*. Doctoral Thesis, Shaker Verlag, Aachen, Germany (1997).
  41. *Physicians Desk Reference*. Thomson, Montvale, NY, USA (2004):1313-1319.
  42. HARTSEL S, BOLARD J: Amphotericin B: new life for an old drug. *Trends Pharmacol. Sci.* (1996) 17:445-449.
  43. *Physicians Desk Reference*. Thomson, Montvale, NY (2004):2407-2411.
  44. YAMAMOTO M, YOSHIDA A, HIRAYAMA F, UEKAMA K: Some physicochemical properties of branched  $\beta$ -cyclodextrins and their inclusion characteristics. *Int. J. Pharm.* (1989) 49:163-171.
  45. FUKAYA H, LIMURA A, HOSHIO K, FUJUMURO T, NOJI S, NABESHIMA T: A cyclosporine A/maltosyl- $\alpha$ -cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *Eur. Respir. J.* (2003) 22:213-219.
  46. CABRAL MARQUES HM, HADGRAFT J, KELLAWAY W, TAYLOR G: Studies of cyclodextrin inclusion complexes. III. The pulmonary absorption of  $\beta$ -, DM-  $\beta$ - and HP- $\beta$ -cyclodextrins in rabbits. *Int. J. Pharm.* (1991) 77:297-302.
  47. SCHUSCHNIG U, KELLER M, LINTZ FC *et al.*: Customisation of the eFlow<sup>TM</sup> electronic inhaler to target pulmonary delivery of aztreonam formulations for the treatment of lung infections. *Proceedings of the Drug Delivery to the Lungs XIII*, London, UK (2002):252-256.
  48. ZENG XM, MARTIN GP, MARRIOTT C: The controlled delivery of drugs to the lung. *Int. J. Pharm.* (1995) 124:149-164.
  49. KREYLING WG, SEMMLER M, MOELLER W: Dosimetry and toxicology of ultrafine particles. *J. Aerosol Med.* (2004) 17:140-152.
  50. HUNT LW, FRIGAS E, BUTTERFIELD JH *et al.*: Treatment of asthma with nebulized lidocaine: a randomized, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2004) 113:853-859.
  51. ZIERENBERG B, EICHER J, DUNNE S, FREUND B: Boehringer Ingelheim nebulizer Bineb<sup>®</sup> a new approach to inhalation therapy. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery V*. Phoenix, AZ, USA (1996):187-193.
  52. SCHUSTER J, FARR S, CIPOLLA D *et al.*: Design and performance validation of a highly efficient and reproducible compact aerosol delivery system: AERx<sup>TM</sup>. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery VI*. Hilton Head, SC, USA (1998):83-90.
  53. DE YOUNG LR, CHAMBERS F, NARAYAN S, WU C: The Aerodose multidose inhaler device design and delivery characteristics. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery VI*. Hilton Head, SC, USA (1998):91-95.
  54. COX KA, NGUYEN TT, MCRAE DD, DEMIAN BA, GREGORY SM: Condensation aerosols: a new option for targeted delivery of drugs to the pulmonary region. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery VIII*. Tucson, AZ, USA (2002):231-237.
  55. GREENSPAN BJ: Ultrasonic and electrohydrodynamic methods for aerosol generation. In: *Inhalation aerosols*. AJ Hickey, (Ed.), Marcel Dekker, NY, USA (1996):313-335.
  56. MEESTERS GM, VERCOULEN PH, MARIJNISSEN JC, SCARLETT B: Generation of micron-sized droplets from the Taylor cone. *J. Aerosol Sci.* (1992) 23:37-49.
  57. ZIMLICH WC, DING JY, BUSICK DR *et al.*: The development of a novel electrohydrodynamic pulmonary drug delivery device. *Proceedings of the Respiratory Drug Delivery VII*. Tarpon Springs, FL, USA (2000):241-246.
  58. BALCKE A, JAHN D, STEMPFLE P, SCHUSCHNIG U, KELLER M: Effect of operating pressure, drug concentration and volume fill on the nebulisation efficiency of jet nebulisers. *Proceedings of the Drug Delivery to the Lungs XII*. London, UK (2001):183-186.

## The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems

### Affiliation

Martin Knoch PhD<sup>1</sup> & Manfred Keller PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Author for correspondence

<sup>1</sup>PARI GmbH, Moosstrasse 3,

82319 Starnberg, Germany

Tel: +49 89 74 28 46 20;

Fax: +49 89 74 28 46 50;

E-mail: m\_knoch@pari.de

<sup>2</sup>PARI GmbH, Moosstrasse 3,

82319 Starnberg, Germany

Tel: +49 89 74 28 46 44;

Fax: +49 89 74 28 46 30;

E-mail: m\_keller@pari.de





40-1013-F

## PRESCRIBING INFORMATION

# TOBI<sup>®</sup>

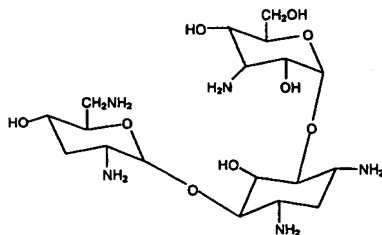
## Tobramycin Inhalation Solution, USP

### Nebulizer Solution — For Inhalation Use Only



#### DESCRIPTION

TOBI<sup>®</sup> is a tobramycin solution for inhalation. It is a sterile, clear, slightly yellow, non-pyrogenic, aqueous solution with the pH and salinity adjusted specifically for administration by a compressed air driven reusable nebulizer. The chemical formula for tobramycin is  $C_{18}H_{37}N_5O_9$  and the molecular weight is 467.52. Tobramycin is O-3-amino-3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -D-ribohexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxy-L-streptomine. The structural formula for tobramycin is:



Each single-use 5 mL ampule contains 300 mg tobramycin and 11.25 mg sodium chloride in sterile water for injection. Sulfuric acid and sodium hydroxide are added to adjust the pH to 6.0. Nitrogen is used for sparging. All ingredients meet USP requirements. The formulation contains no preservatives.

#### CLINICAL PHARMACOLOGY

TOBI<sup>®</sup> is specifically formulated for administration by inhalation. When inhaled, tobramycin is concentrated in the airways.

#### Pharmacokinetics

TOBI<sup>®</sup> contains tobramycin, a cationic polar molecule that does not readily cross epithelial membranes.<sup>(1)</sup> The bioavailability of TOBI<sup>®</sup> may vary because of individual differences in nebulizer performance and airway pathology.<sup>(2)</sup> Following administration of TOBI<sup>®</sup>, tobramycin remains concentrated primarily in the airways.

**Sputum Concentrations:** Ten minutes after inhalation of the first 300 mg dose of TOBI<sup>®</sup>, the average concentration of tobramycin was 1237  $\mu$ g/g (ranging from 35 to 7414  $\mu$ g/g) in sputum. Tobramycin does not accumulate in sputum; after 20 weeks of therapy with the TOBI<sup>®</sup> regimen, the average concentration of tobramycin at ten minutes after inhalation was 1154  $\mu$ g/g (ranging from 39 to 8085  $\mu$ g/g) in sputum. High variability of tobramycin concentration in sputum was observed. Two hours after inhalation, sputum concentrations declined to

approximately 14% of tobramycin levels at ten minutes after inhalation.

**Serum Concentrations:** The average serum concentration of tobramycin one hour after inhalation of a single 300 mg dose of TOBI<sup>®</sup> by cystic fibrosis patients was 0.95  $\mu$ g/mL. After 20 weeks of therapy on the TOBI<sup>®</sup> regimen, the average serum tobramycin concentration one hour after dosing was 1.05  $\mu$ g/mL.

**Elimination:** The elimination half-life of tobramycin from serum is approximately 2 hours after intravenous (IV) administration. Assuming tobramycin absorbed following inhalation behaves similarly to tobramycin following IV administration, systemically absorbed tobramycin is eliminated principally by glomerular filtration. Unabsorbed tobramycin, following TOBI<sup>®</sup> administration, is probably eliminated primarily in expectorated sputum.

#### Microbiology

Tobramycin is an aminoglycoside antibiotic produced by *Streptomyces tenebrarius*.<sup>(1)</sup> It acts primarily by disrupting protein synthesis, leading to altered cell membrane permeability, progressive disruption of the cell envelope, and eventual cell death.<sup>(3)</sup>

Tobramycin has *in vitro* activity against a wide range of gram-negative organisms including *Pseudomonas aeruginosa*. It is bactericidal at concentrations equal to or slightly greater than inhibitory concentrations.

#### Susceptibility Testing

A single sputum sample from a cystic fibrosis patient may contain multiple morphotypes of *Pseudomonas aeruginosa* and each morphotype may have a different level of *in vitro* susceptibility to tobramycin. Treatment for 6 months with TOBI<sup>®</sup> in two clinical studies did not affect the susceptibility of the majority of *P. aeruginosa* isolates tested; however, increased minimum inhibitory concentrations (MICs) were noted in some patients. The clinical significance of this information has not been clearly established in the treatment of *P. aeruginosa* in cystic fibrosis patients. For additional information regarding the effects of TOBI<sup>®</sup> on *P. aeruginosa* MIC values and bacterial sputum density, please refer to the **CLINICAL STUDIES** section.

The *in vitro* antimicrobial susceptibility test methods used for parenteral tobramycin therapy can be used to monitor the susceptibility of *P. aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. If decreased susceptibility is noted, the results should be reported to the clinician.

Susceptibility breakpoints established for par-

TRANSLATION

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>13733WO/cf</b>		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. <b>PCT/EP2004/011572</b>		International filing date (day/month/year) <b>14.10.2004</b>		Priority date (day/month/year) <b>15.10.2003</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <b>A61K9/72</b>				
Applicant <b>PARI GMBH</b>				

<p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>1</u> sheets, as follows:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p>				
<p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>				

Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
Name and mailing address of the IPEA/EP		Authorized officer	
Facsimile No.		Telephone No.	

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/011572

Box No. I	Basis of the report
1.	<p>With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is based on translations from the original language into the following language _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of:</p> <p><input type="checkbox"/> international search (Rule 12.3 and 23.1(b))</p> <p><input type="checkbox"/> publication of the international application (Rule 12.4)</p> <p><input type="checkbox"/> international preliminary examination (Rule 55.2 and/or 55.3)</p>
2.	<p>With regard to the elements of the international application, this report is based on (<i>replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report</i>):</p> <p><input type="checkbox"/> the international application as originally filed/furnished</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> the description:</p> <p>pages <u>1-17</u> _____ as originally filed/furnished</p> <p>pages* _____ received by this Authority on _____</p> <p>pages* _____ received by this Authority on _____</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> the claims:</p> <p>nos. <u>12-24</u> _____ as originally filed/furnished</p> <p>nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19</p> <p>nos.* <u>1-11</u> _____ received by this Authority on <u>10.10.2005 with telefax</u></p> <p>nos.* _____ received by this Authority on _____</p> <p><input type="checkbox"/> the drawings:</p> <p>sheets _____ as originally filed/furnished</p> <p>sheets* _____ received by this Authority on _____</p> <p>sheets* _____ received by this Authority on _____</p> <p><input type="checkbox"/> a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.</p>
3.	<p><input type="checkbox"/> The amendments have resulted in the cancellation of:</p> <p><input type="checkbox"/> the description, pages _____</p> <p><input type="checkbox"/> the claims, nos. _____</p> <p><input type="checkbox"/> the drawings, sheets/figs _____</p> <p><input type="checkbox"/> the sequence listing (<i>specify</i>): _____</p> <p><input type="checkbox"/> any table(s) related to sequence listing (<i>specify</i>): _____</p>
4.	<p><input type="checkbox"/> This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).</p> <p><input type="checkbox"/> the description, pages _____</p> <p><input type="checkbox"/> the claims, nos. _____</p> <p><input type="checkbox"/> the drawings, sheets/figs _____</p> <p><input type="checkbox"/> the sequence listing (<i>specify</i>): _____</p> <p><input type="checkbox"/> any table(s) related to sequence listing (<i>specify</i>): _____</p>

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/011572

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
<b>1. Statement</b>			
Novelty (N)	Claims	<u>1-24</u>	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-24</u>	YES
	Claims	_____	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-24</u>	YES
	Claims	_____	NO
<b>2. Citations and explanations (Rule 70.7)</b>			
<p>This report makes reference to the following documents:</p> <p>D1: WO 02/094217 A</p> <p>D2: US 6 083 922 A</p> <p>D3: US 6 387 886 B</p>			
<p><u>Novelty</u></p> <p>1 - The subject matter of claims 1-24 is regarded as novel (PCT Article 33(2)).</p> <p>2 - Documents D1 (page 5, line 27 to page 6, line 7; page 11, line 24 to page 12, line 11; example 3; claims), D2 (column 2, lines 36-67; column 9, line 61 to column 11, line 4; claims) and D3 (column 4, lines 7-56; column 6, lines 44-54; claim 22) disclose tobramycin solutions in 0.225% NaCl.</p>			
<p><u>Inventive step</u></p> <p>3 - D1 is regarded as the closest prior art. It discloses (page 5, line 27 - page 6, line 7; page 11, line 24 - page 12, line 11; example 3; claims) a solution of an aminoglycoside, preferably tobramycin, in 0.225% NaCl.</p>			

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/011572

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	<p>Example 3 shows a solution of 120 mg/ml tobramycin in 0.225% NaCl. The pH value is set to 6.0, clearly with an acidic adjuvant.</p> <p>The preparation in the current claim 1 differs from D1 in that it contains a maximum of 2 mg/ml of sodium chloride.</p> <p>The problem to be solved by claim 1 was regarded as that of providing a tobramycin composition to which there is improved local tolerance.</p> <p>An inventive step can be acknowledged for claim 1, because D1, D2 and D3 contain nothing that suggests reducing the salt concentration in order to solve the problem. Only higher salt concentrations are proposed.</p> <p>4 - Therefore, claims 1-24 meet the requirements of PCT Article 33(3).</p> <p><u>Industrial applicability</u></p> <p>5 - Claims 1-24 meet the requirements of PCT Article 33(4).</p>

(19)



(11)

**EP 1 673 074 B1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des  
Hinweises auf die Patenterteilung:  
**03.01.2007 Patentblatt 2007/01**

(51) Int Cl.:

**A61K 9/72<sup>(2006.01)</sup>****A61K 31/7032<sup>(2006.01)</sup>**

(86) Internationale Anmeldenummer:

**PCT/EP2004/011572**(21) Anmeldenummer: **04790428.9**(22) Anmeldetag: **14.10.2004**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:

**WO 2005/037256 (28.04.2005 Gazette 2005/17)**(54) **FLÜSSIGE ZUBEREITUNG ENTHALTEND TOBRAMYCIN****LIQUID PREPARATION CONTAINING TOBRAMYCIN****PREPARATION LIQUIDE CONTENANT DE LA TOBRAMYCINE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR  
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**

(72) Erfinder:

- **LINTZ, Frank-Christophe**  
**52222 Stolberg (DE)**
- **KELLER, Manfred**  
**81379 München (DE)**

(30) Priorität: **15.10.2003 DE 10347995**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**28.06.2006 Patentblatt 2006/26**(74) Vertreter: **Beckmann, Claus et al**

**Kraus & Weisert**  
**Thomas-Wimmer-Ring 15**  
**80539 München (DE)**

(73) Patentinhaber: **PARI GmbH Spezialisten für  
effektive Inhalation**  
**82319 Starnberg (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:

**WO-A-02/094217**  
**US-B1- 6 387 886**

**US-A- 6 083 922**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

**EP 1 673 074 B1**

**Beschreibung****Technisches Gebiet der Erfindung**

5 [0001] Die Erfindung betrifft flüssige Zubereitungen, die das Antibiotikum Tobramycin enthalten und die als pharmazeutische Zubereitungen durch Injektion oder als Aerosol pulmonal oder nasal verabreicht werden können. Sie betrifft ferner pharmazeutische Kits aus zwei Komponenten, aus denen flüssige Zubereitungen zur Verabreichung von Tobramycin hergestellt werden können. Des weiteren betrifft sie die Verwendung der Zubereitungen in pharmazeutischen Produkten, die mit Hilfe eines Verneblers pulmonal oder nasal appliziert und zur Behandlung der Cystischen Fibrose oder anderer Infektionskrankheiten der Atemwege eingesetzt werden können.

**Hintergrund der Erfindung**

15 [0002] Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum mit der chemischen Bezeichnung O-3-Amino-3-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxystreptamin, das sowohl systemisch als auch lokal zur Behandlung schwerer Infektionen eingesetzt wird. Die systemische Behandlung geschieht durch Injektion oder Infusion; angezeigt ist sie bei schweren Infektionen mit einer Reihe von Tobramycin-empfindlichen gramnegativen Bakterien, insbesondere bei Septikämie, Infektionen der unteren Atemwege, des Urogenitalsystems, intraabdominellen Infektionen, Haut-, Weichteil- u. Knocheninfektionen, Osteomyelitis, eitriger Arthritis, bakterieller Endocarditis, gramnegativer Meningitis, sowie bei Infektionen bei immunsupprimierten Patienten.

20 [0003] Bei schweren Infektionen der Atemwege kann Tobramycin inhalativ verabreicht werden. So steht in Deutschland beispielsweise als Fertigarzneimittel TOBI (Fa. Chiron) zur Verfügung, das Tobramycin in Form einer antioxidantienfreien wässrigen Lösung enthält, die als Aerosol inhaliert werden kann. In dieser Form ist der Wirkstoff zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose bzw. Cystischer Fibrose geeignet. Weitere Anwendungsgebiete, die sich in der klinischen Prüfung befinden, sind u. a. die Therapie bakterieller Infektionen bei Bronchiektasie und bei Beatmungspatienten sowie bei Tuberkulose.

25 [0004] Mukoviszidose (bzw. Cystische Fibrose) ist eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselkrankheiten. Sie ist ein autosomal-rezessiv vererbtes Multiorgansyndrom, hervorgerufen durch einen Mangel an CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), einem Regulatorprotein des Chlorid-Transports durch die Zellmembran, mit konsekutiver Erhöhung der Viskosität von Körpersekreten. Lokalisiert ist der Enzymdefekt auf Chromosom 7. Der Gendefekt betrifft insbesondere die exokrinen Drüsen mit der Folge, dass in vielen Organen ein zähflüssiger Schleim gebildet wird, der die Lunge, die Bauchspeicheldrüse und die Gallenwege sozusagen verstopft. Etwa 90 Prozent der Probleme betreffen das Atmungsorgan. Eine chronische Lungenentzündung entsteht häufig, wenn der zähe Schleim den Abtransport von Bakterien behindert. Vor allem *Pseudomonas aeruginosa* tendieren zur Besiedelung der Lunge von Patienten mit Mukoviszidose. Dabei kommt es zu einer Art Teufelskreis: Mit dem Wachstum und der Vermehrung der Bakterien steigt die Sekretion von Schleim und damit die Infektion und Entzündung der Atemwege, und umso schwieriger wird es, die Luftwege mit Sauerstoff zu versorgen. Bei vielen Mukoviszidosepatienten führt die chronische Entzündung der Lunge zu einer schrittweisen Zerstörung des Lungengewebes und zu schweren Atemstörungen, an denen schließlich über 90 % der Patienten sterben.

**Stand der Technik**

45 [0005] Für die pulmonalen Behandlung von Mukoviszidosepatienten mit dem Wirkstoff Tobramycin wird heute vor allem das Fertigarzneimittel TOBI eingesetzt. Im Gegensatz zu injektabilen Zubereitungen von Tobramycin enthält TOBI keine stabilisierenden Zusätze von Antioxidantien, die bei der Inhalation Hustenanfälle bzw. Asthma auslösen können.

[0006] TOBI wird mit Hilfe eines Verneblers aerosolisiert und eingeatmet. Je nach Bauprinzip und Gerätetyp des Verneblers werden dabei sehr unterschiedliche Ergebnisse erreicht. So hängt die Effizienz der pulmonalen Verabreichung besonders stark von der erzeugten Teilchengröße des Aerosols ab, die je nach Gerät sehr verschieden sein kann. Für die Therapie mit TOBI wird vom Pharmahersteller Chiron der Düsenvernebler PARI LC PLUS™ in Kombination mit dem Kompressor Pari Master™ (beides Firma PARI) als besonders geeignet empfohlen.

50 [0007] In der Literatur werden weitere Zubereitungen von Tobramycin für die Inhalation beschrieben. US 5,508,269 beschreibt eine Formulierung mit etwa 200 bis 400 mg Tobramycin in einem Volumen von etwa 5 ml. Als isotonisierender Hilfsstoff ist Kochsalz in einem Gehalt von etwa 0,225 % enthalten, und der pH-Wert der Zubereitung ist auf einen Wert von etwa 5,5 bis 6,5 eingestellt. Zur Anwendung soll die Zubereitung mit einem Düsen- oder Ultraschallvernebler zu einem Aerosol mit einer Teilchengröße von 1 bis 5  $\mu$ m vernebelt werden.

55 [0008] US 6,083,922 beschreibt recht ähnliche Zubereitungen des Wirkstoffs Tobramycin, die allerdings zur Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* eingesetzt werden sollen. Etwa 80 bis 300 mg Wirkstoff sollen als Einzeldosis in einem Volumen von etwa 3 bis 5 ml gegeben werden. Der pH-Wert soll auf etwa 5,5 bis 7,0 eingestellt

sein, und zur Isotonisierung wird wiederum Kochsalz eingesetzt.

[0009] Auch die in US 6,387,886 beschriebene Formullierung von Tobramycin ist ganz ähnlich zusammengesetzt. Sie enthält etwa 250 bis 350 mg Wirkstoff in 5 ml Kochsalzlösung, deren pH-Wert wiederum auf etwa 5,5 bis 6,5 eingestellt ist. Als Verwendung wird die Therapie der chronischen Bronchitis mit Tobramycin-empfindlichen Erregern vorgeschlagen.

[0010] WO 03/004005 beschreibt eine Zubereitung mit einem Tobramycin-Gehalt von 75 mg/ml und einem Kochsalzgehalt von 0,45 %. Abweichend von den zuvor zitierten Schriften wird hier allerdings ein pH-Wert zwischen 4,0 und 5,5 gefordert. Als weiteres Merkmal wird ein osmotischer Druck im Bereich von 250 bis 450 mOsmol/l angegeben. In der bevorzugten Ausführungsform hat die Zubereitung einen pH-Wert von 5,2 und einen osmotischen Druck von 280 bis 350 mOsmol/l.

[0011] Alle diese Tobramycin-Zubereitungen zeigen in der Praxis diverse Nachteile. Zum einen ist ihre Verträglichkeit nicht sonderlich zufriedenstellend. Dies dürfte vor allem durch den Wirkstoff selbst verursacht und durch den angegriffenen Zustand der Atemwege der Mukoviszidosepatienten verstärkt werden. Zum anderen benötigen Patienten zur Inhalation einer Einzeldosis des Wirkstoffs (am häufigsten ist zur Zeit die zweimal tägliche Inhalation von 300 mg Tobramycin in 5 ml Flüssigkeit) recht lange, nämlich bei den gebräuchlichen Düsenverneblern geräteabhängig etwa 15-20 Minuten. Dies kann insbesondere für schwerkranke Patienten eine deutliche Belastung darstellen. Ein weiterer Nachteil der herkömmlichen Zubereitungen ist ihr von vielen Patienten als schlecht empfundener Geschmack, der natürlich ganz überwiegend durch den Wirkstoff verursacht wird, d.h. durch diejenigen Aerosoltröpfchen, die sich im Mund- und Rachenraum niederschlagen und anschließend - mit Speichel gemischt - die Geschmacksknospen der Zunge erreichen können. Dieses Schicksal betrifft einen erheblichen Anteil aller eingeatmeten Aerosoltröpfchen.

[0012] Um zumindest dem Problem der langen Inhalationsdauer und der daraus resultierenden Belastung für die Patienten zu begegnen, schlägt die WO 02/094217 den Einsatz einer höherkonzentrierten Tobramycinlösung vor, durch die eine Einzeldosis aufgrund des geringeren Volumens schneller inhaliert werden kann. Das Applikationsvolumen soll auf maximal 4, besser noch auf nicht mehr als 3,5 ml reduziert werden. Dafür soll die Konzentration des Wirkstoffs auf bis zu etwa 200 mg/ml heraufgesetzt werden, so dass eine Inhalationszeit von weniger als 10 Minuten erreicht wird. Besonders bevorzugt ist eine Wirkstoffkonzentration von 90 bis 120 mg/ml und eine Inhalationszeit von weniger als etwa 6 Minuten. Letztere soll allerdings auch dadurch erreicht werden, dass statt der konventionellen Vernebler modernere Geräte mit besonders hoher Aerosolausbringung eingesetzt werden. Empfohlen werden z. B. stärkere Kompressoren, die an herkömmliche Düsenvernebler angeschlossen werden können, oder piezoelektrische Vernebler, die aufgrund ihres Funktionsprinzips eine höhere Leistung besitzen. Allerdings beschreibt das Dokument in der insgesamt sehr ausführlichen Diskussion der Ausführungsbeispiele lediglich eine einzige Zubereitung, die einen höheren Wirkstoffgehalt als 60 mg/ml aufweist, nämlich eine Zubereitung mit 420 mg Tobramycin in 3,5 ml, entsprechend einer Wirkstoffkonzentration von 120 mg/ml. Diese Zubereitung enthält gleichzeitig einen nicht näher bezeichneten Hilfsstoff zur Einstellung des pH-Wertes auf  $6,0 \pm 0,5$  sowie 0,225 % Kochsalz. Es zeigte sich allerdings, dass diese Zubereitung mit den gewählten Mitteln, die für eine kurze Inhalationszeit optimiert waren, nicht effizient appliziert werden konnte. In einer Klinikstudie war die Menge des im Plasma und im Speichel wiedergefundenen Wirkstoffs nicht größer als nach der Inhalation von 300 mg Tobramycin in Form des Handelspräparats TOBI. So konnte zwar die Inhalationszeit gegenüber TOBI (300 mg) von 18,1 auf 9,7 Minuten verkürzt werden, doch dies nur zu Lasten der Bioverfügbarkeit.

[0013] Ein Nachteil der bisher bekannten Zubereitungen von Tobramycin zur Inhalation ist die nicht optimale Verträglichkeit im Respirationstrakt. Gegenüber der Applikation einer vernebelten Placebolösung werden nach der Inhalation von TOBI oder bekannten experimentellen Tobramycin-Zubereitungen gehäuft Reaktion wie Husten und Irritationen der Atemwege beobachtet. Dabei wurde bisher nicht vollständig geklärt, ob es sich um einen reinen Wirksamkeitseffekt handelt, der kaum beeinflusst werden kann, oder ob auch die Kombination mit bestimmten, gängigen Hilfsstoffen zu den Unverträglichkeiten beiträgt bzw. einen Beitrag zu ihrer Verringerung leisten kann.

#### **Beschreibung der Erfindung**

[0014] Es besteht demnach ein Bedarf an Zubereitungen von Tobramycin für die effiziente, patientengerechte, effektive und verträgliche Inhalation. Insbesondere besteht ein Bedarf an Zubereitungen dieses Wirkstoffs, die rasch und effizient mit leistungsfähigen Inhalatoren verabreicht werden können und dabei dennoch sehr gut verträglich sind, und welche die Nachteile der bekannten Zubereitungen nicht besitzen. Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher verbesserter Zubereitungen.

[0015] Die Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung von Zubereitungen gemäß Anspruch 1. Weitere Problemlösungen werden aus den übrigen Patentansprüchen und aus der nachfolgenden Beschreibung deutlich. Die Zubereitungen können die pulmonale Antibiotikatherapie von Mukoviszidose-Patienten verbessern; sie lassen sich jedoch auch als Injektionslösungen oder zur lokalen Behandlung von Infektionen im Bereich der oberen Atemwege einsetzen.

[0016] Es wird eine sterile, flüssige Zubereitung in Form einer wässrigen Lösung für die Injektion oder Inhalation beansprucht, die pro ml 80 bis 120 mg Tobramycin enthält, ferner einen sauren Hilfsstoff und einen Gehalt an Natriumchlorid von maximal 2 mg/ml aufweist.



[0017] Als wässrige Lösung wird hierbei eine Lösung oder kolloidale Lösung verstanden, deren Lösemittel gänzlich oder überwiegend aus Wasser besteht. Steril bedeutet, dass sie hinsichtlich ihrer Sterilität den Anforderungen des jeweils gültigen Europäischen Arzneibuchs (Pharm. Eur.) entspricht. Tobramycin ist die Substanz O-3-Amino-3-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxystreptamin einschließlich ihrer Salze, Komplexe, Konjugate und Derivate. Der angegebene Gehalt von etwa 80 bis 120 mg/ml bezieht sich jedoch auf die Base Tobramycin. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Praxis natürlich leichte Abweichungen vom Nominalgehalt auftreten, die absolut üblich und tolerabel sind. So kann z. B. bei einer Zubereitung mit einem Nominalgehalt von 80 mg/ml ein tatsächlicher Gehalt von 78,5 mg/ml durchaus innerhalb der Produktspezifikation liegen. Dementsprechend ist eine pharmazeutisch tolerable Abweichung bei einem Wirkstoffgehalt im Bereich von 80 bis 120 mg/ml auch im Sinne der Erfindung eingeschlossen.

[0018] Der saure Hilfsstoff ist eine physiologisch unbedenkliche Säure oder ein saures Salz, mit dem der pH-Wert der Zubereitung eingestellt wird. Natriumchlorid ist erfindungsgemäß gar nicht oder lediglich in einem Gehalt von maximal 2 mg/ml enthalten, wobei sinngemäß die gleiche Toleranz gilt wie beim Wirkstoffgehalt.

[0019] Es wurde gefunden, dass die gemäß Anspruch 1 formulierten Zubereitungen hervorragend geeignet sind, um in gebräuchlichen Verneblern aerosolisiert zu werden. Die Aerosole lassen sich rasch und effizient inhalieren. Insbesondere in Verbindung mit den optionalen Merkmalen, die nachfolgend beschrieben sind, kann eine deutlich verbesserte, patientengerechte Therapie der pulmonalen Infektionen bei Mukoviszidose erreicht werden.

[0020] Um das Ziel einer bequemen, sicheren und effizienten Inhalation einer therapeutischen Dosis von Tobramycin zu erreichen, sind verschiedene Einflussparameter zu beachten, von denen einige rezepturtechnischer Art sind. Ein maßgeblicher Parameter ist der Gehalt des Wirkstoffs in der Inhalationslösung. Das Marktprodukt TOBI besitzt mit 300 mg/5 ml einen deutlich niedrigeren Wirkstoffgehalt als den gemäß der vorliegenden Erfindung geforderten. Aufgrund des niedrigen Gehalts ist es kaum möglich, die Inhalationslösung TOBI innerhalb einer kurzen Inhalationszeit zu applizieren. Während eine Inhalationszeit von höchstens etwa 6-8 Minuten wünschenswert erscheint, und eine Inhalationszeit von höchstens etwa 4-5 Minuten ganz besonders wünschenswert ist, um eine hohe Patienten-Compliance zu erzielen, benötigt man für die Inhalation der 5 ml TOBI Lösung in Kombination mit dem laut Gebrauchsinformation empfohlenen Vernebler mindestens etwa 15-20 Minuten. Selbst wenn man von der Geräteempfehlung abweicht und einen leistungsfähigeren Vernebler einsetzt, wird man die angestrebten Inhalationszeiten kaum erreichen, da aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration eine relativ große Menge an Flüssigkeit vernebelt werden muss.

[0021] Überraschenderweise hat sich nun aber herausgestellt, dass die Wirkstoffkonzentration nicht beliebig hoch innerhalb der Löslichkeit des Wirkstoffs gewählt werden kann, sondern dass ein Wert von etwa 120 mg/ml nicht überschritten werden sollte. So hat sich gezeigt, dass mit einem steigenden Gehalt von Tobramycin zwar die Oberflächenspannung der Lösung durchaus im gewünschten Bereich von etwa 70-76 mN/m gehalten werden kann, dass jedoch die für die Verneblung ebenso wichtige dynamische Viskosität deutlich ansteigt und die Verneblung nachteilig beeinflusst. So besitzen wässrige Tobramycinlösungen mit einem pH von 6,0 bis 6,5 eine etwa 50% höhere Viskosität (ca. 2,9 mPa-s) bei einem Wirkstoffgehalt von 180 mg/ml gegenüber einer Lösung mit 100 mg/ml (ca. 1,8 mPa-s). Vergleichbare Lösungen mit 120 mg/ml Tobramycin besitzen eine Viskosität von etwa 2,1 mPa-s und können noch fast so effizient vernebelt werden wie Lösungen mit 100 mg/ml. Die Zubereitungen der Erfindung haben unter Normalbedingungen eine Viskosität von etwa 1,4 bis 2,3 mPa-s, und vorzugsweise eine Viskosität im Bereich von etwa 1,6 bis 2,0 mPa-s. Am meisten bevorzugt ist eine Viskosität von etwa 1,8 mPa-s.

[0022] Einen besonderen Einfluss auf die lokale Verträglichkeit der Zubereitung hat die Auswahl und Menge des Isotonisierungsmittels. Das im Marktprodukt TOBI enthaltene Kochsalz wird auch in fast allen in der Literatur beschriebenen Zubereitungen eingesetzt oder empfohlen, so z. B. in der WO 03/004005, wo 0,45 % (G/V) Natriumchlorid verwendet werden, und in der WO 02/094217, wo bevorzugt 0,225 % (G/V) zum Einsatz kommen. Aufgrund von Inhalationsversuchen der Erfinder wurde jedoch entdeckt, dass ein möglichst niedriger Kochsalzgehalt zwischen etwa 0,0 und 0,2 % (G/V) verträglicher und mit den übrigen obligatorischen und fakultativen Rezepturbestandteilen bestens kompatibel ist. In einer der bevorzugten Ausführungen der Erfindung ist Kochsalz in einem niedrigeren Gehalt als 0,2 % (G/V) enthalten, insbesondere mit einem Gehalt von 0,17 % (G/V). In einer weiteren Ausführung ist kein Kochsalz enthalten, wobei natürlich die ubiquitären Natriumchloridmengen, die auch in pharmazeutischen Wasserqualitäten enthalten sein können, ausgenommen sind. In einer anderen Ausführung ist als Isotonisierungsmittel ein weitgehend neutrales Salz in der Zubereitung enthalten, bei dem es sich nicht um Kochsalz handelt, sondern z. B. um ein Natriumsulfat oder Natriumphosphat. In diesem Falle sind allerdings andere Salze als Natriumsalze noch mehr zu bevorzugen. So ist von bestimmten Calcium- und Magnesiumsalzen bekannt, dass sie bei der Inhalation von Wirkstofflösungen einen positiven bzw. unterstützenden Einfluss haben können, möglicherweise weil sie selbst den lokalen Irritationen durch die Applikation entgegenwirken und einen bronchodilatatorischen Effekt ausüben, der zur Zeit in der klinischen Literatur postuliert wird (z. B. R. Hughes et al., Lancet. 2003; 361 (9375): 2114-7), und/oder weil sie die Haftung von Keimen an den Proteoglykanen der Schleimhäute des Respirationstrakts hemmen, so dass die mucociliäre Clearance als natürlicher Abwehrmechanismus des Organismus gegen die Erreger indirekt unterstützt wird (K. W. Tsang et al., Eur. Resp. 2003, 21, 932-938). Ganz besonders bevorzugt ist Magnesiumsulfat, das eine ausgezeichnete pulmonale Verträglichkeit besitzt

und bedenkenlos inhaliert werden kann, sowie Calciumchlorid (1-10 mMol). Falls der letztgenannte Effekt forciert werden soll, kann auch der Einsatz von Heparin oder Phytohämagglutinin erwogen werden, wobei diese Substanzen natürlich nicht den für die Mineralsalze beschriebenen Beitrag zur Osmolalität bringen können.

**[0023]** Alternativ zu den neutralen Mineralsalzen können als Isotonisierungsmittel auch physiologisch unbedenkliche organische Hilfsstoffe eingesetzt werden. Besonders geeignet sind wasserlösliche Substanzen mit relativ geringer Molmasse, z. B. mit einer Molmasse von unter 300, oder besser noch unter 200, und mit einer entsprechend hohen osmotischen Aktivität. Beispiele für derartige Hilfsstoffe sind Zucker und Zuckeralkohole, insbesondere Mannitol und Sorbitol.

**[0024]** Die Einsatzmenge des gewählten Isotonisierungsmittels ist jeweils so abzustimmen, dass sich unter Berücksichtigung des Gehalts an Tobramycin und des sauren Hilfsstoffs sowie der ggf. weiteren, in der Zubereitung enthaltenen Hilfsstoffe eine Osmolalität von etwa 150 bis 350 mOsmol/l ergibt. Weiterhin bevorzugt ist eine Osmolalität im Bereich von etwa 200 bis 300 mOsmol/l. In einer weiteren Ausführung hat die Zubereitung eine Osmolalität von etwa 230 bis etwa 280 mOsmol/l.

**[0025]** Der saure Hilfsstoff in der Zubereitung dient mehreren Zwecken gleichzeitig. Zum einen wird der pH-Wert auf einen physiologisch gut verträglichen Bereich eingestellt (eine wässrige Lösung von Tobramycin-Base reagiert leicht alkalisch, was für die Inhalation ungünstig ist). Im Sinne der Verträglichkeit sollte die Zubereitung dagegen auf einen pH von etwa 5,0 bis 7,0 eingestellt werden, vorzugsweise auf pH 5,5 bis 6,5. Zum anderen ist ein pH-Wert in den genannten Bereichen von 5,0 bis 7,0 bzw. von 5,5 bis 6,5 besonders vorteilhaft in Hinblick auf die physikochemischen und chemischen Eigenschaften der Zubereitung, insbesondere auf die chemische Stabilität des enthaltenen Wirkstoffs. Sollte ein Kompromiss zwischen einer besonders hohen Stabilität und einer noch akzeptablen Verträglichkeit gewünscht sein, könnte ggf. auch ein pH-Wert im saureren Bereich bis hinunter zu etwa pH 4,0 gewählt werden. Die Verwendung des sauren Hilfsstoffs führt dazu, dass der Wirkstoff Tobramycin in der Zubereitung zumindest teilweise als Salz vorliegt.

**[0026]** Besonders geeignete Hilfsstoffe zur Absenkung des pH-Werts sind starke Mineralsäuren, insbesondere Schwefelsäure und Salzsäure. Des Weiteren kommen auch mittelstarke anorganische oder organische Säuren sowie saure Salze in Frage, z. B. Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Lysin, Methionin, saure Hydrogenphosphate mit Natrium oder Kalium, Milchsäure usw. Am meisten bevorzugt sind jedoch Schwefelsäure und Salzsäure.

**[0027]** Optional kann die Zubereitung eine oberflächenaktive Substanz als Hilfsstoff enthalten. In flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen werden Tenside (Surfactants) eingesetzt, um disperse feste oder flüssige Teilchen zu stabilisieren, oder um einen - meist eher schwerlöslichen - Wirkstoff kolloidal zu solubilisieren, z. B. in Form von Micellen, oder als sog. Mikroemulsion. Tenside können sinnvoll sein, um eine bestimmte Oberflächenspannung einzustellen, die für eine optimale und reproduzierbare Verneblung von großer Bedeutung ist.

**[0028]** In einer bevorzugten Ausführung besitzt die erfindungsgemäße Zubereitung unter Normalbedingungen, d. h. bei Raumtemperatur und unter normalem Druck eine Oberflächenspannung von etwa 70 bis 76 mN/m. In einer weiteren Ausführung hat die Zubereitung eine Oberflächenspannung von etwa 72 mN/m. Diese Oberflächenspannungen erlauben eine effiziente Verneblung mit einem hohen Anteil an lungengängigen Tröpfchen mit einem Durchmesser von höchstens 5 µm mit Hilfe gängiger Vernebler. Sie sind auch ohne Zusatz von Tensiden zu erreichen.

**[0029]** Soll die Zubereitung allerdings für den Einsatz in bestimmten Verneblertypen angepasst werden, kann die Oberflächenspannung auf Werte unterhalb von etwa 70 mN/m, ggf. sogar auf Werte unterhalb von etwa 55 mN/m bei Raumtemperatur herabgesetzt werden. Dagegen sollte eine Oberflächenspannung von ca. 30-35 mN/m auch bei Tensidzusatz nicht unterschritten werden. Die durch Tenside herabgesetzte Oberflächenspannung kann dazu beitragen, die Spreitung des Aerosols in der Lunge zu verbessern, was wiederum einen positiven Einfluss auf die Wirksamkeit der Anwendung haben kann.

**[0030]** Der Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen kann einen weiteren günstigen Effekt bewirken, wie von den Erfindern überraschend festgestellt wurde: So kann die sensorische Qualität, d. h. insbesondere der Geschmack der Zubereitung bei der Inhalation, durch geeignete Tenside verbessert werden. Als Tenside kommen allerdings nur solche in Frage, die pharmazeutisch einsetzbar und für die pulmonale Applikation geeignet sind. Beispiele für solche Tenside sind Tweens® (insbesondere Tween® 80), Tyloxapol, Vitamin E TPGS und Phospholipide wie z. B. hydrierte Lecithine.

**[0031]** Die Einsatzmengen richten sich nach dem beabsichtigten Effekt: Wenn vor allem eine verbesserte Spreitung in der Lunge beabsichtigt ist, kommen vor allem Tween® 80 und Phospholipide in relativ geringen Konzentrationen von etwa 0,01 bis 0,1 % (GN) in Frage. Soll darüber hinaus der Geschmack des Wirkstoffs maskiert werden, ist die Verwendung von etwas höheren Konzentrationen, z. B. von etwa 0,2 bis 2 % (GN) zu bevorzugen. Besonders bevorzugt ist eine Kombination von Tyloxapol und einem Phospholipid wie Dimyristoylphosphatidylcholin (DMPC), wobei die Konzentration von Tyloxapol bei etwa 0,5 bis 1,5 % (GN), am besten bei etwa 1,0 % (GN), und die von DMPC oder einem vergleichbaren Phospholipid bei etwa 0,2 bis 1,0 % (GN), besonders bevorzugt bei etwa 0,5 % (GN) liegen sollte. Überraschenderweise führt eine solche Kombination von Tensiden keineswegs zu einer erhöhten, sondern eher noch zu einer herabgesetzten Auslösung von lokalen Irritationen im Respirationstrakt bzw. von Bronchokonstriktionen.

**[0032]** Die Kombination von Tyloxapol und einem Phospholipid, insbesondere mit DMPC, ist im Zusammenhang mit dem Wirkstoff Tobramycin auch unter galenischen Gesichtspunkten besonders zu bevorzugen. So ist Tyloxapol allein

mit dem Wirkstoff nur begrenzt kompatibel, d. h. es kommt auch innerhalb der wünschenswerten Konzentrationbereiche von Tyloxapol und Tobramycin zu Ausfällungen. Die Inkompatibilitäten können dagegen durch die Kombination mit DMPC verringert bzw. gänzlich vermieden werden.

5 **[0033]** Auch die Dichte der Zubereitung kann je nach Art und Konfiguration des Verneblers - einen Einfluss auf die Effizienz der Verneblung haben. Sie sollte zwischen etwa 1,0 und 1,2 g/ml liegen, vorzugsweise zwischen etwa 1,05 und 1,1 g/ml, z. B. bei 1,07 g/ml.

**[0034]** Die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung kann z. B. dadurch geschehen, dass unter aseptischen Bedingungen in einer vorgelegten, abgemessenen Menge von Wasser zu Injektionszwecken nacheinander der saure Hilfsstoff, der Wirkstoff und das Isotonisierungsmittel gelöst werden. Je nach dem, ob und welche Tenside verwendet werden sollen, muss nach deren Zugabe ggf. ein Homogenisierungsschritt erfolgen. In einer der bevorzugten Ausführungen umfasst das Herstellverfahren die Kühlung der Lösung während der bzw. zeitnah zur Auflösung des Wirkstoffs in der wässrigen Phase. Durch diese Maßnahme kann der Wirkstoff zusätzlich stabilisiert und vor Abbau geschützt werden. Aus Stabilitätsgründen kann sich auch ein Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre empfehlen.

10 **[0035]** Die Abfüllung erfolgt vorzugsweise aseptisch in Einzel- oder Mehrdosenbehältnisse. Geeignete Primärverpackungen sind z. B. Polypropylen- oder Polyethylen-Vials (PP-/PE-Vials) und Cycloolefin-Copolymer-Bliester (COC-Bliester). Versiegelte Kunststoffbehältnisse wie PP- oder PE-Vials lassen sich beispielsweise vorteilhaft mit dem Blow-Fill-Seal-Verfahren in einem integrierten Prozess formen, befüllen und versiegeln. Die so hergestellten Behältnisse sind insbesondere für flüssige Füllgüter mit einem Volumen ab etwa 0,2 ml geeignet. Besonders patientenfreundlich können sie mit einem Verschluss geformt werden, der durch Drehen oder Abknicken entfernbar ist. Die dabei entstehende Öffnung, durch die der flüssige Inhalt entnehmbar ist, kann so ausgestaltet sein, dass sie auf einen Luer-Anschluss oder Luer-Lock-Anschluss passt. So kann die Öffnung rund gestaltet sein und einen Durchmesser besitzen, der weitgehend dem Außendurchmesser eines männlichen Luer-Anschlusses entspricht. Auf diese Weise könnte eine gewöhnliche Spritze mit Luer-Anschluss mit dem Behältnis schlüssig verbunden werden, beispielsweise um den Inhalt des Behältnisses aufzunehmen und in einen Vernebler zu transferieren, oder um den Inhalt des Behältnisses mit dem Inhalt der Spritze zu mischen und anschließend in einen Vernebler zu geben. Als weitere Alternative kann vorgesehen sein, dass das Kunststoffbehältnis so beschaffen ist, dass es nach Entfernung des Verschlusselements mit einem für die Zufuhr von Flüssigkeit vorgesehenen Anschlussstück eines entsprechend adaptierten Verneblers weitgehend schlüssig verbindbar ist, wodurch eine direkte Einfüllung der Zubereitung in das Reservoir des Inhalators ermöglicht ist.

20 **[0036]** Kunststoffbehältnisse dieser Art sind weiterhin deshalb vorteilhaft, weil sie leicht mit Prägungen versehen werden können. Hierdurch kann einerseits auf Papieretiketten verzichtet werden, was wünschenswert ist, um die Migration von Bestandteilen des Klebers, des Papiers oder der Druckfarbe durch die Behältniswand in die Zubereitung zu vermeiden. Andererseits können wichtige Informationen durch eine solche Prägung auch sehbehinderten Patienten zugänglich gemacht werden. Die Prägung kann verschiedene Informationen enthalten, z. B. eine Chargenbezeichnung, ein Haltbarkeitsdatum, eine Produktbezeichnung, Hinweise für die Anwendung, oder auch eine oder mehrere Volumen- oder Dosismarken. Insbesondere für pädiatrische Patienten, bei denen oftmals eine flexible Dosierung nach Alter oder Körpergröße wünschenswert ist, kann eine Mehrzahl von Volumenmarken zur erleichterten Entnahme der gewünschten Dosis ohne weitere Hilfsmittel dienen, wodurch das Risiko von Dosierungsfehlern herabgesetzt werden kann.

30 **[0037]** In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung werden pharmazeutische Kits bereitgestellt, die jeweils zwei flüssige Komponenten bzw. alternativ eine feste und eine flüssige Komponente in separaten Primärverpackungen innerhalb der gemeinsamen Sekundärverpackung enthalten, wobei die Komponenten so aufeinander abgestimmt sind, dass durch das Kombinieren und Mischen derselben eine gebrauchsfertige erfindungsgemäße Tobramycin-Zubereitung wie voranstehend beschrieben hergestellt werden kann. Dabei enthält die flüssige Komponente bzw. eine der flüssigen Komponenten Lösemittel und ggf. weitere darin enthaltene Hilfsstoffe, während die feste Komponente (bzw. die andere flüssige Komponente) den Wirkstoff (Tobramycin) in konzentrierter und stabilisierter Form enthält. Solche Kits können den Vorteil einer besonders großen pharmazeutischen Stabilität und Lagerfähigkeit besitzen und dennoch im Sinne einer hohen Patientenfreundlichkeit sehr einfach in der Handhabung sein. Alternativ können die Kits so konzipiert sein, dass sie von geschultem medizinischem oder pharmazeutischem Personal (z. B. in der Krankenhausapotheke) in die gebrauchsfertigen Zubereitungen zu überführen sind.

40 **[0038]** In einer weiteren Variante der Erfindung sind Mehrdosenbehältnisse vorgesehen, die eine Zubereitung wie oben beschrieben enthalten und die des Weiteren so gestaltet sind, dass sie die aseptische Entnahme einer Einzeldosis gestatten. Das Mehrdosenbehältnis kann also wie ein Vial oder eine Infusionsflasche ein Glas- bzw. Kunststoffbehältnis mit einem mit einer Kanüle durchstechbaren Verschluss aus einem Elastomer sein, oder es kann sich um ein komplex aufgebautes Gefäß mit Dosier- und Entnahmeverrichtung handeln.

50 **[0039]** Einer der besonderen Vorteile von Mehrdosenbehältnissen im Zusammenhang mit Tobramycinzubereitungen für die Inhalation ist die Flexibilität, die problemlos eine individuelle Dosisanpassung gestattet, ohne dass dadurch wesentliche Mengen an Zubereitung verworfen werden müssen, so wie dies bei Einzeldosisbehältnissen nach deren Öffnen der Fall ist. In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen können auf diese Weise Patienten durch individuelle Dosisanpassung gleichzeitig besonders effizient und potentiell kostengünstig versorgt werden. Ebenso lassen sich

spezielle Anforderungen an die Therapie einzelner Patienten besonders leicht berücksichtigen.

**[0040]** Für die Aerosolisierung der Zubereitung kann grundsätzlich jeder in der Therapie einsetzbare Vernebler verwendet werden. Die altbewährten Düsenvernebler sind prinzipiell ebenso geeignet wie neuere Ultraschall- oder piezoelektrische Vernebler, allerdings nachteiliger hinsichtlich der Inhalationszeit. Der Vorteil der Düsenvernebler ist, dass sie bereits einen sehr großen Verbreitungsgrad besitzen und relativ kostengünstig zu beschaffen sind. Viele Patienten sind bereits im Umgang mit gängigen Düsenverneblern versiert. Einige Düsenvernebler der jüngeren Generation (z. B. PARI LC PLUS® und PARI LC STAR®) verwenden Mechanismen, mit denen die Verneblung an den Atmungsrythmus des Patienten angepasst wird, so dass ein möglichst großer Anteil des erzeugten Aerosols auch für die Inhalation verfügbar ist.

**[0041]** Besonders bevorzugt jedoch ist die Aerosolisierung der Zubereitung mit Hilfe eines modernen piezoelektrischen Verneblers, insbesondere mit dem Vernebler vom Typ eFlow™ der Firma PARI. Der besondere Vorteil für den Patienten bei der Verwendung dieses Geräts (oder eines ähnlichen Geräts) ist die gegenüber alternativen Methoden erheblich verkürzte Inhalationszeit. Das Gerät aerosolisiert nicht nur eine größere Menge an Flüssigkeit pro Zeiteinheit, es erzeugt auch ein qualitativ besonders hochwertiges Aerosol mit hohem Anteil an kleinen, lungengängigen Aerosoltröpfchen.

**[0042]** Entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist die zuverlässige und adäquate Verfügbarkeit des Wirkstoffs in der Lunge. Patientengerecht ist es, dies innerhalb eines akzeptablen Zeitraums zu bewirken. Von Patienten werden möglichst kurze Inhalationszeiten bevorzugt, und Inhalationszeiten von mehr als etwa 6-8 Minuten könnten die Compliance bereits negativ beeinflussen. Besonders wenig wünschenswert sind Inhalationszeiten von mehr als etwa 10 Minuten. Dagegen sind Inhalationszeiten von weniger als etwa 5-6 Minuten aus der Sicht der Patienten ausgesprochen wünschenswert.

**[0043]** In der herkömmlichen Therapie mit Tobramycin wird das Präparat TOBI, das 300 mg Tobramycin in 5 ml wässriger Lösung enthält, mit einem in der Gebrauchsinformation empfohlenen Düsenvernebler, dem PARI LC PLUS® vernebelt, wofür in der Praxis ein recht langer Zeitbedarf von etwa 15-20 Minuten notwendig ist. Dabei beträgt die lungengängige Fraktion von Aerosoltröpfchen mit weniger als 5 µm Durchmesser etwa 60 % des erzeugten Aerosols (gemessen durch Laser Diffraction mit einem MasterSizer X, Fa. Malvern). Unter Abzug aller Wirkstoffverluste, die im Vernebler, durch die Ausatmung des Patienten und durch die Deposition des Aerosols im oberen Bereich des Respirationstraktes geschehen, kann man davon ausgehen, dass nur etwa 60-80 mg Tobramycin die Lunge des Patienten erreichen (Respirable Dose, RD).

**[0044]** Dagegen werden bei einer erfindungsgemäßen Zubereitung in Kombination mit einem piezoelektrischen Vernebler deutlich höhere Ausstoßraten erzeugt. Dies trifft insbesondere auf die Verneblung mit dem Schwingmembranvernebler vom Typ eFlow™ zu, der gleichzeitig auch höhere Anteile an lungengängigen Aerosoltröpfchen erzeugt, nämlich etwa 75 %. Außerdem sind die konstruktionsbedingten Verluste innerhalb des Gerätes geringer als beim Düsenvernebler. Infolge dessen reicht die Verneblung einer geringeren Wirkstoffmenge aus, um die gleiche Wirkstoffdosis in der Lunge verfügbar zu machen. So kann z. B. aufgrund von In-vitro-Daten davon ausgegangen werden, dass eine erfindungsgemäße Zubereitung mit nur 200 mg Tobramycin in 2 ml Inhalationslösung nach Verneblung mit dem eFlow™-Gerät zu einer Verfügbarkeit von etwa 70-80 mg Wirkstoff in der Lunge (Respirable Dose, RD) führt, also bioäquivalent zur herkömmlichen Therapie mit 5 ml TOBI 300 mg sein dürfte. Der besondere Patientenvorteil liegt nun vor allem in der kurzen Zeit, die für die Aerosolisierung und Inhalation der 2 ml der erfindungsgemäßen Zubereitung mit dem eFlow™-Gerät notwendig ist: In einer In-vitro-Versuchsanordnung geschieht dies innerhalb von etwa 3-4 Minuten, in der Praxis werden hierfür etwa 4-5 Minuten benötigt, in jedem Fall aber weniger als 6 Minuten, was einen erheblichen Unterschied zur herkömmlichen Therapie darstellt.

**[0045]** Es ist deshalb erfindungsgemäß bevorzugt, die Zubereitung hinsichtlich ihrer pharmazeutischen und insbesondere physikochemischen Parameter möglichst optimal auf die Verneblung mit einem piezoelektrischen Vernebler bzw. Schwingmembranvernebler wie dem eFlow™ zu formulieren, so dass die Patienten einen besonders hohen Nutzen durch eine möglichst stark verkürzte Inhalationszeit erfahren.

**[0046]** In einer weiteren Ausführung wird die Zubereitung auf die Applikation als Aerosol zur Behandlung der oberen Atemwege abgestimmt. Auch hier besteht die Möglichkeit, Infektionen mit Tobramycin-empfindlichen Erregern lokal zu therapieren. Insbesondere die Schleimhaut der Nasenhöhlen, der Mundhöhle, aber auch der Neben-, Kiefer- und Stirnhöhlen sind grundsätzlich der Aerosoltherapie zugänglich. Die Mund- und Nasenschleimhaut kann dabei am leichtesten vom Aerosol erreicht werden. Bereits mechanische Zerstäuber, wie sie häufig für Nasen- oder Mundsprays eingesetzt werden, können in diesem Fall eingesetzt werden. Speziell adaptierte Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrische Vernebler können dagegen für eine wesentlich bessere Benetzung der Mund- oder Nasenschleimhaut mit der aerosolisierten Zubereitung sorgen.

**[0047]** Schwieriger ist die effiziente Applikation eines Aerosols in die weniger ventilierten Hohlräume des oberen Respirationstraktes. Andererseits sind gerade die Stim- und Nasennebenhöhlen sehr häufig Ort einer Infektion. Gewöhnlich wird versucht, solche Infektionen mit Expektorantien und schleimhautabschwellenden Mitteln zu behandeln, was nicht immer erfolgreich ist. Die schwereren Fälle werden zusätzlich durch eine systemische Antibiotikatherapie behandelt, die jedoch nicht von allen Patienten gut vertragen wird.

[0048] Die einfache nasale Inhalation einer aerosolisierten Wirkstoffzubereitung führt diese zwar in die Nähe der Nebenhöhlen, jedoch passiert der Aerosolstrom ganz überwiegend die Öffnungen (Ostien) zu den Nebenhöhlen, ohne dass ein wesentlicher Anteil des Aerosols in die Nebenhöhlen eintritt.

5 [0049] Seit kurzem stehen jedoch speziell adaptierte Düsenvernebler zur Verfügung, mit denen die Nebenhöhlen wesentlich besser als bisher erreicht werden können. Diese Vernebler besitzen einerseits ein Nasenstück zur Lenkung des Aerosolstroms in die Nase. Falls nur ein Nasenloch zur Inhalation des Aerosols verwendet wird, muss das andere durch eine geeignete Vorrichtung verschlossen werden. Ferner sind diese Vernebler dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Aerosol mit pulsierendem Druck ausstößen lassen. Die pulsierenden Druckwellen sorgen für eine intensivierte  
10 Ventilation der Nebenhöhlen, so dass ein gleichzeitig inhaliertes Aerosol sich besser in diese Hohlräume verteilen kann. Beispiele für entsprechende Verneblervorrichtungen werden in DE 102 39 321 B3 offenbart. In einer der bevorzugten Ausführungen wird die Zubereitung der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Applikation mit Hilfe einer der dort beschriebenen Vorrichtungen zur Behandlung von Infektionen des oberen Respirationstrakts verwendet, insbesondere mit einem Gerät vom Typ PARI Sinus.

## 15 Beispiele

[0050] Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung in einigen ausgewählten Ausgestaltungsmöglichkeiten.

### 20 Beispiel 1: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit einem Gehalt von 100 mg/ml

[0051] Als Ausgangsstoffe werden 11,08 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Alle Schritte finden unter aseptischen Bedingungen und unter Stickstoffbe-  
25 gasung statt. Das Wasser wird vorgelegt, in das zunächst die Schwefelsäure gegeben wird. Anschließend werden nacheinander das Natriumchlorid und der Wirkstoff zugegeben. Der Ansatz wird bis zur visuell kontrollierten, vollständigen Auflösung aller festen Komponenten gerührt. Dabei werden ca. 100 ml einer Lösung erhalten, die einen pH-Wert von etwa 6,0, eine Osmolalität von etwa 0,22 Osmol/l, eine dynamische Viskosität von etwa 1,9 mPa·s und eine Oberflächenspannung von etwa 71 mN/m aufweist. Die Lösung wird sterilfiltriert und in eine Infusionsflasche mit einem Füllvolumen von 100 ml abgefüllt. Die Flasche wird mit einem durchstechbaren Elastomerstopfen dicht verschlossen  
30 und mit einer Alukappe gesichert.

### Beispiel 2: Verneblung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit einem Gehalt von 100 mg/ml mit einem piezoelektrischen Vernebler

35 [0052] Von der nach Beispiel 1 hergestellte Lösung werden mit einer sterilen Kanüle und Einmalspritze 2 ml aseptisch entnommen und in das Vorratsgefäß eines piezoelektrischen Verneblers vom Typ eFlow™ (Fa. PARI) gegeben. Zur Erzeugung des Aerosols wurde das Gerät nach Bedienungsanleitung betrieben. Das Aerosol wurde mit Laser Diffraction (Malvern MasterSizer X) und in einem Andersen Kaskadenimpaktor auf Lungengängigkeit geprüft. Zur Verneblung wurden 3,2 Minuten benötigt. Die per Laser Diffraction gemessene Fraktion der Partikel bis 5 µm betrug 75 %, die mit  
40 dem Kaskadenimpaktor bestimmte Fraktion bis 5 µm betrug 77 %.

### Beispiel 3: Herstellung einer tensidhaltigen Tobramycin-Inhalationslösung

45 [0053] Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,1 g Tween® 80 und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Alle Schritte finden unter aseptischen Bedingungen und unter Stickstoffbe- gasung statt. Das Wasser wird vorgelegt, in das zunächst die Schwefelsäure gegeben wird. Anschließend wird bei Raumtemperatur Tobramycin zugegeben und gelöst. In diese Lösung werden Natriumchlorid und Tween® gegeben. Der Ansatz wird gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Es werden ca. 100 ml einer Lösung  
50 erhalten, die einen pH-Wert von etwa 6,2, eine Osmolalität von etwa 0,22 Osmol/l, eine dynamische Viskosität von etwa 1,9 mPa·s und eine Oberflächenspannung von etwa 43 mN/m aufweist. Die Lösung wird sterilfiltriert und aseptisch zu je 2 ml in Einzeldosisbehältnisse aus Polypropylen gefüllt.

### Beispiel 4: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit 2 Tensiden

55 [0054] Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,45 g DMPC, 0,91 g Tyloxapol und 89,59 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Zunächst werden DMPC und Tyloxapol in dem Wasser dispergiert. Dieser Ansatz wird danach bei 1500 bar hochdruckhomogenisiert, bis eine opaleszente Lösung entsteht. Anschließend werden die Schwefelsäure und der Wirkstoff zugegeben, wodurch es zunächst zur

Ausfällung kommt, die aber nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur nicht mehr zu beobachten ist, sondern allenfalls ein Opaleszenz. Schließlich wird Natriumchlorid zugegeben, die Lösung sterilfiltriert und in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt. Die Lösung hat einen pH von etwa 6,2, eine Oberflächenspannung von etwa 36,5 mN/m, eine dynamische Viskosität von etwa 2,07 mPa·s und eine Osmolalität von etwa 0,23 Osmol/l.

#### Beispiel 5: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit $\text{CaCl}_2$ -Zusatz

[0055] Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,07 g Calciumchlorid und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Das Wasser wird vorgelegt, in das zunächst die Schwefelsäure gegeben wird. Anschließend werden nacheinander der Wirkstoff und dann das Natriumchlorid gemeinsam mit dem Calciumchlorid zugegeben. Der Ansatz wird bis zur visuell kontrollierten, vollständigen Auflösung aller festen Komponenten gerührt. Dabei kann es nach der Zugabe der Salze zu einer vorübergehenden Ausfällung kommen, die allerdings nach 12stündigem Rühren nicht mehr zu beobachten ist. Die Lösung wird sterilfiltriert und in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt. Die Zubereitung besitzt einen pH von etwa 6,0, eine Oberflächenspannung von etwa 70,2 mN/m, eine Viskosität von etwa 1,87 mPa·s und eine Osmolalität von etwa 0,24 Osmol/kg.

#### Beispiel 6: Herstellung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit $\text{MgSO}_4$ -Zusatz

[0056] Als Ausgangsstoffe werden 10,88 g Tobramycin, 5,41 g Schwefelsäure (96 %), 0,2 g Natriumchlorid, 0,12 g Magnesiumsulfat heptahydrat und 90,95 g Wasser für Injektionszwecke eingesetzt. Die Herstellung der Lösung geschieht analog Beispiel 5. Die Lösung wird sterilfiltriert und in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt. Die Zubereitung besitzt einen pH von etwa 6,1, eine Oberflächenspannung von etwa 69,8 mN/m, eine Viskosität von etwa 1,86 mPa·s und eine Osmolalität von etwa 0,24 Osmol/kg.

#### Beispiel 7: Verneblung einer Tobramycin-Inhalationslösung mit einem Schwingmembranvernebler und Charakterisierung des Aerosols im Kaskadenimpaktor und Atemzusimulator.

[0057] Von einer analog Beispiel 1 hergestellten erfindungsgemäßen Tobramycinlösung wurden 1,4 ml entnommen und mit einem piezoelektrischen Vernebler (Schwingmembranvernebler) vom Typ eFlow™ (Fa. PARI GmbH) vernebelt und das Aerosol in einem Anderson Kaskadenimpaktor (ACI) und einem Atemzugsimulator vom Typ PARI COMPAS™ (15 Atemzüge/min, 500 ml A-temvolumen, Verhältnis Einatmung : Ausatmung 1 : 1) charakterisiert und mit der Verneblung einer handelsüblichen Tobramycinlösung (TOBI™ 300, 5 ml) in einem Düsenvernebler vom Typ PARI LC PLUS® verglichen. Darüber hinaus wurde die geometrische Tröpfchengrößenverteilung der Aerosole durch Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) mit einem Malvern Master-SizerX bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Inhalationslösung Vernebler	Nach Beispiel 6 (1,4 ml) PARI eFlow™		TOBI 300 mg (5,0 ml) PARI LC PLUS®	
	Mittelwert	SD (n=3)	Mittelwert	SD (n=3)
MMD (PCS) [ $\mu\text{m}$ ] bei 20 l/min	3,89	0,10	3,90	0,05
GSD [ $\mu\text{m}$ ]	1,50	0,01	2,02	0,02
FPF [%<5 $\mu\text{m}$ ]	73,8	2,1	64,4	0,6
TOR [mg/min]	521,2	45,7	465,3	13,3
MMAD (ACI) [ $\mu\text{m}$ ] bei 28,3 l/min	3,89	0,14	3,39	0,12
GSD [ $\mu\text{m}$ ]	1,48	0,04	2,15	0,01
FPF [%<5 $\mu\text{m}$ ]	71,5	0,5	71,1	0,1
DD [mg]	95,3	1,78	112,9	4,10
Wirkstoffverlust im Vernebler [mg]	12,0	0,90	133,2	7,87
Wirkstoffverlust bei Verneblung [mg]	26,4	2,91	52,3	4,52
Verneblungsdauer [min]	3,0	0,22	15,3	1,50
DD [% der Dosis]	68,9	1,26	37,2	1,36
Wirkstoffverlust im Vernebler [% der Dosis]	8,7	0,65	43,9	2,59
Wirkstoffverlust bei Verneblung [% der Dosis]	19,0	2,10	17,3	1,49

(fortgesetzt)

Inhalationslösung Vernebler	Nach Beispiel 6 (1,4 ml) PARI eFlow™		TOBI 300 mg (5,0 ml) PARI LC PLUS®	
	Mittelwert	SD (n=3)	Mittelwert	SD (n=3)
Bilanz [% der Dosis]	96,6	0,68	98,4	0,67
RD [% der DD < 5 µm]	70,3	2,52	72,7	3,10
RD [% der Dosis < 5 µm]	50,8	1,82	24,0	1,03
DDR [mg/min]	31,4	2,27	7,4	0,78
DDR [% der Dosis/min]	22,7	1,65	2,5	0,26
RDDR [mg < 5 µm/min]	23,1	1,13	4,8	0,50

Erläuterungen:

MMD: Gewichtsmittlerer Durchmesser (mass median diameter)

GSD: Geometrische Standardabweichung (geometric standard deviation)

FPF: Teilchenfraktion &lt; 5 µm (fine particle fraction)

TOR: Aerosolausbringungsrate (total output rate)

MMAD: Gewichtsmittlerer aerodynamischer

DD: Ausgebrachte Dosis (delivered dose)

RD: Inhalierbare Dosis (respirable dose)

DDR: Ausbringungsrate des Wirkstoffs (drug delivery rate)

RDDR: Ausbringungsrate der inhalierbaren Wirkstoffs (respirable drug delivery rate)

## Patentansprüche

1. Sterile, flüssige Zubereitung in Form einer wässrigen Lösung für die Applikation als Injektionslösung oder Aerosol enthaltend 80 mg/ml bis 120 mg/ml Tobramycin und einen sauren Hilfsstoff, **dadurch gekennzeichnet, dass sie maximal 2 mg/ml Natriumchlorid enthält.**
2. Zubereitung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass sie weitgehend frei von Natriumchlorid ist.**
3. Zubereitung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein weitgehend neutrales Isotonisierungsmittel enthält.**
4. Zubereitung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass das Isotonisierungsmittel ein Magnesiumsalz, ein Calciumsalz, ein Zucker oder ein Zuckeralkohol ist.**
5. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch einen pH-Wert von 5,5 bis 6,5.**
6. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass der saure Hilfsstoff Schwefelsäure oder Salzsäure ist.**
7. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens einen oberflächenaktiven Hilfsstoff enthält.**
8. Zubereitung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass der oberflächenaktive Hilfsstoff ein Phospholipid ist.**
9. Zubereitung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass sie als weiteren oberflächenaktiven Hilfsstoff Tyloxapol enthält.**
10. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass sie bei Raumtemperatur eine dynamische Viskosität von 1,6 bis 2,0 mPa·s und eine Osmolalität von 200 bis 300 mosmol/l besitzt.**
11. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass ihre Osmolalität 230 bis 280 mOsmol/l beträgt.**

12. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie in Form einer bemessenen Einzeldosis innerhalb einer Primärverpackung vorliegt.
- 5 13. Zubereitung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Primärverpackung durch ein Kunststoffbehältnis gebildet wird, welches ein entfernbares Verschlusselement umfasst.
14. Zubereitung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** im Kunststoffbehältnis durch die Entfernung des Verschlusselements eine runde Öffnung entsteht, deren Durchmesser etwa dem Innendurchmesser eines weiblichen Luer-Anschlusses entspricht.
- 10 15. Zubereitung nach Anspruch 13 oder 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Kunststoffbehältnis nach Entfernung des Verschlusselements mit einem für die Zufuhr von Flüssigkeit vorgesehenen Anschlussstück eines Verneblers weitgehend schlüssig verbindbar ist.
- 15 16. Zubereitung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Kunststoffbehältnis mit mindestens einer Prägung versehen ist, welche eine Produktbezeichnung, einen Chargencode, ein Haltbarkeitsdatum und/oder eine Volumen- oder Dosismarke darstellt.
- 20 17. Kit zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, enthaltend (a) eine flüssige oder feste wirkstoffhaltige und (b) eine flüssige, wirkstofffreie Komponente.
18. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines Kits nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intravenösen, intraarteriellen, subkutanen oder intramuskulären Injektion.
- 25 19. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines Kits nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Applikation in Form eines Aerosols.
20. Verwendung nach Anspruch 19 zur pulmonalen Applikation mit Hilfe eines Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrischen Verneblers.
- 30 21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der piezoelektrische Vernebler ein Gerät vom Typ eFlow™ der Firma PARI ist.
22. Verwendung nach Anspruch 21 zur nasalen Applikation mit Hilfe eines mechanischen Zerstäubers oder eines Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrischen Verneblers.
- 35 23. Verwendung nach Anspruch 22 zur Applikation an die Schleimhäute der Nasenneben- und/oder Stirnhöhlen.
24. Verwendung nach Anspruch 22 zur Applikation mit Hilfe eines Düsenverneblers, der ein Nasenstück für die Zuführung von Aerosol in einen oder beide Nasenflügel eines Patienten enthält und dessen Aerosolausströmung pulsierende Druckschwankungen aufweist.
- 40

#### Claims

- 45 1. Sterile, liquid preparation in the form of an aqueous solution for the application as a solution for injection or as an aerosol containing 80 mg/ml to 120 mg/ml of tobramycin and an acidic adjuvant, **characterized in that** the preparation contains not more than 2 mg/ml of sodium chloride.
- 50 2. Preparation according to claim 1, wherein the preparation is substantially free of sodium chloride.
3. Preparation according to claim 2, wherein the preparation contains at least one substantially neutral isotonicising agent.
4. Preparation according to claim 3, wherein the isotonicising agent is a magnesium salt, a calcium salt, a sugar or a sugar alcohol.
- 55 5. Preparation according to one of the preceding claims, wherein the preparation has a pH of 5.5 to 6.5.
6. Preparation according to one of the preceding claims, wherein the acidic adjuvant is sulfuric acid or hydrochloric acid.



7. Preparation according to one of the preceding claims, wherein the preparation contains at least one surface active adjuvant.
8. Preparation according to claim 7, wherein the surface active adjuvant is a phospholipid.
9. Preparation according to claim 8, wherein the preparation contains tyloxapol as a further surface active adjuvant.
10. Preparation according to one of the preceding claims, wherein the preparation has a dynamic viscosity at room temperature of 1.6 to 2.0 mPa·s and an osmolality of 200 to 300 mOsmol/l.
11. Preparation according to one of the preceding claims, wherein the preparation has an osmolality of 230 to 280 mOsmol/l.
12. Preparation according to one of the preceding claims, wherein the preparation exists as a measured single dose within a primary packaging.
13. Preparation according to claim 12, wherein the primary packaging is formed by a plastic container which comprises a removable closure element.
14. Preparation according to claim 13, wherein the removal of the closure element forms a round opening in the plastic container, the diameter of which corresponds to about the internal diameter of a female Luer lock adapter.
15. Preparation according to claim 13 or 14, wherein the plastic container, after removal of the closure element, can be fitted essentially tightly to the connector of a nebuliser which is provided for the input of liquid.
16. Preparation according to one of claims 13 to 15, wherein the plastic container is provided with at least one embossing, which represents a product designation, a lot code, a use-by date and/or a volume or dose marking.
17. Kit for the manufacture of a preparation according to one of the preceding claims, comprising (a) a liquid or solid component containing an active agent and (b) a liquid component which is free of active agent.
18. Use of a preparation according to one of claims 1 to 16 or of a kit according to claim 17 for the manufacture of a medicament for intravenous, intraarterial, subcutaneous or intramuscular injection.
19. Use of a preparation according to one of claims 1 to 16 or of a kit according to claim 17 for the manufacture of a medicament for the application in the form of an aerosol.
20. Use according to claim 19 or the pulmonary application by means of a jet, ultrasonic or piezoelectric nebuliser.
21. Use according to claim 20, wherein the piezoelectric nebuliser is a device of the eFlow™ type of PARI.
22. Use according to claim 21 for the nasal application by means of a mechanical atomizer or a jet, ultrasonic or piezoelectric nebuliser.
23. Use according to claim 22 for administration to the mucosa of the paranasal and/or frontal sinuses.
24. Use according to claim 22 for administration by means of a jet nebuliser which comprises a nose piece for supplying an aerosol to one or both nostrils of a patient and the aerosol output of which has a pulsating pressure.

#### Revendications

1. Composition liquide stérile, sous la forme d'une solution aqueuse pour l'application en tant que solution à injecter ou aérosol, contenant 80 mg/ml à 120 mg/ml de tobramycine et un auxiliaire acide, **caractérisée en ce qu'elle** contient au maximum 2 mg/ml de chlorure de sodium.
2. Composition selon la revendication 1, **caractérisée en ce qu'elle** est largement exempte de chlorure de sodium.

3. Composition selon la revendication 2, **caractérisée en ce qu'elle** contient au moins un agent isotonisant largement neutre.
- 5 4. Composition selon la revendication 3, **caractérisée en ce que** l'agent isotonisant est un sel de magnésium, un sel de calcium, un sucre ou un alcool de sucre.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée par** une valeur de pH de 5,5 à 6,5.
- 10 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** l'auxiliaire acide est l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce qu'elle** contient au moins un auxiliaire tensioactif.
- 15 8. Composition selon la revendication 7, **caractérisée en ce que** l'auxiliaire tensioactif est un phospholipide.
9. Composition selon la revendication 8, **caractérisée en ce qu'elle** contient comme autre auxiliaire tensioactif du Tyloxapol.
- 20 10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce qu'elle** possède à température ambiante une viscosité dynamique de 1,6 à 2,0 mPa.s et une osmolalité de 200 à 300 mOsmol/l.
- 25 11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** son osmolalité atteint 230 à 280 mOsmol/l.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce qu'elle** se présente sous la forme d'une dose unique mesurée à l'intérieur d'un conditionnement primaire.
- 30 13. Composition selon la revendication 12, **caractérisée en ce que** le conditionnement primaire est formé par un récipient en plastique, qui comprend un élément de fermeture amovible.
14. Composition selon la revendication 13, **caractérisée en ce que**, dans le récipient en plastique, l'enlèvement de l'élément de fermeture fait naître une ouverture ronde dont le diamètre correspond environ au diamètre interne d'un  
35 raccord luer femelle.
15. Composition selon la revendication 13 ou 14, **caractérisée en ce que** le récipient en plastique peut être raccordé largement par engagement avec une pièce de raccord d'un atomiseur prévue pour l'apport de liquide après retrait de l'élément de fermeture.
- 40 16. Composition selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, **caractérisée en ce que** le récipient en plastique est doté d'au moins une empreinte, qui représente une désignation de produit, un code de charges, une date de péremption et/ou une marque de volume ou de dose.
- 45 17. Kit pour la fabrication d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, contenant (a) un composant liquide ou solide contenant un principe actif et (b) un composant liquide, exempt de principe actif.
18. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou d'un kit d'après la revendication 17 pour la fabrication d'un médicament destiné à l'injection intraveineuse, intra-artérielle, sous-cutanée ou intra-musculaire.
- 50 19. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou d'un kit selon la revendication 17 pour la fabrication d'un médicament pour l'application sous forme d'un aérosol.
- 55 20. Utilisation selon la revendication 19 pour l'application pulmonaire à l'aide d'un atomiseur à buses, à ultrasons ou piézoélectrique.
21. Utilisation selon la revendication 20, dans laquelle l'atomiseur piézoélectrique est un appareil du type eFlow™ de

la société PARI.

**22.** Utilisation selon la revendication 21 pour l'application nasale à l'aide d'un pulvérisateur mécanique ou d'un atomiseur à buses, à ultrasons ou piézoélectrique.

5

**23.** Utilisation selon la revendication 22 pour l'application sur la peau des muqueuses des cavités nasales et/ou des sinus frontaux.

10

**24.** Utilisation selon la revendication 22 pour l'application à l'aide d'un atomiseur à buses, qui contient une pièce nasale pour la conduite de l'aérosol dans un ou les deux ailerons du nez d'un patient et dont la distribution de l'aérosol présente des oscillations de pression pulsantes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55